



CÂMARA DOS DEPUTADOS
Primeira-Secretaria

Ofício 1ªSec/RI/E/nº 996

Brasília, 14 de dezembro de 2022.

A Sua Excelência o Senhor
MARCELO QUEIROGA
Ministro de Estado da Saúde

Assunto: **Requerimento de Informação**

Senhor Ministro,

Nos termos do art. 50, § 2º, da Constituição Federal, encaminho a Vossa Excelência cópia(s) do(s) seguinte(s) Requerimento(s) de Informação:

PROPOSIÇÃO	AUTOR
Requerimento de Informação nº 715/2022	Deputada Sâmia Bomfim
Requerimento de Informação nº 719/2022	Deputada Marília Arraes
Requerimento de Informação nº 727/2022	Deputada Rejane Dias

Por oportuno, solicito, na eventualidade de a informação requerida ser de natureza sigilosa, seja enviada também cópia da decisão de classificação proferida pela autoridade competente, ou termo equivalente, contendo todos os elementos elencados no art. 28 da Lei nº 12.527/2011 (Lei de Acesso à Informação), ou, caso se trate de outras hipóteses legais de sigilo, seja mencionado expressamente o dispositivo legal que fundamenta o sigilo. Em qualquer caso, solicito ainda que os documentos sigilosos estejam acondicionados em invólucro lacrado e rubricado, com indicação ostensiva do grau ou espécie de sigilo.

Atenciosamente,

Deputado LUCIANO BIVAR
Primeiro-Secretário

- **NOTA:** os Requerimentos de Informação, quando de autorias diferentes, devem ser respondidos separadamente.

/DFO



REQUERIMENTO DE INFORMAÇÃO Nº _____, DE 2022
(Da Sra. REJANE DIAS)

Requer informações sobre a incorporação, pelo SUS, de novos tratamentos da covid-19.

Senhor Presidente:

Requeiro a V. Ex.^a, com base no art. 50, § 2º, da Constituição Federal, e na forma dos arts. 115 e 116 do Regimento Interno que, ouvida a Mesa, **sejam solicitadas informações ao Sr. Ministro de Estado da Saúde**, no sentido de esclarecer esta Casa sobre a demora na disponibilização, **pelo Sistema Único de Saúde, de medicações terapêuticas e estratégias preventivas contra a infecção pelo SARS-COV-2, incluindo algumas já aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).**

JUSTIFICAÇÃO

O Comitê Científico de Covid-19 e Infecções Respiratórias da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), por meio de [Nota Técnica datada de 5 de outubro de 2022 e intitulada “Incorporação, Indicação e Distribuição de Medicações para a Covid-19 no SUS”](#), manifestou preocupação com a indisponibilidade, no setor público, de medicações para o tratamento e prevenção da covid-19, citando várias cujo uso já foi autorizado pela ANVISA. O referido documento:

- consigna que muitas das pessoas que faleceram recentemente com diagnóstico de covid poderiam ter se beneficiado de medicações terapêuticas ou estratégias



preventivas, inclusive algumas cuja utilização já foi autorizada pelos órgãos competentes;

- pondera que, a despeito de o número mensal de óbitos associados à doença ter diminuído, ainda é bastante expressivo, tendo o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) contabilizado 7.321 mortes no mês setembro deste ano;
- discorre sobre os benefícios proporcionados por Nirmatrelvir/ritonavir (NMV/r) e Baracitinibe – ambos aprovados pela Anvisa e pela Conitec – e, ainda, Molnupiravir, Rendesivir, Tixagevimabe e Cilgavimabe – os quais mereceriam ser aprovados.

Diante do exposto, impõe-se que o Poder Executivo federal esclareça esta Casa Legislativa sobre as razões da demora da disponibilização, pelo Sistema Único de Saúde, de medicamentos relevantes para o tratamento e para a prevenção da covid-19, assim como sobre as providências adotadas para resolver esse problema.

Sala das Sessões, em de de 2022.

Deputada REJANE DIAS





Ministério da Saúde
Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares

DESPACHO

ASPAR/MS

Brasília, 13 de janeiro de 2023.

Ao Gabinete da Ministra

1. Trata-se de **Requerimento de Informação nº 727/2022**, de autoria da **Senhora Deputada Federal Rejane Dias (PT/PI)**, por meio do qual requisita ao Ministério da Saúde, **informações sobre a incorporação, pelo SUS, de novos tratamentos da covid-19.**

2. Em observância ao **Ofício nº 996/2022** (0030808920), proveniente da Primeira Secretaria da Câmara dos Deputados, encaminhamos o Despacho SVS/CGOEX/SVS/MS (0030983691), CGGRIPE/DEIDT/SVS/MS (0030877918), SVS/CGOEX/SVS/MS (0031282487), elaborados pela **Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS/MS**, acompanhado do anexo: Guia para uso do Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir em Pacientes com Covid-19, não Hospitalizados e de Alto Risco (0030879182); bem como os Despachos COGAD/SCTIE (0030911854) (0031326555) e CGAFME/SCTIE (0031285968), elaborados pela **Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE/MS**, acompanhados da NOTA TÉCNICA Nº 485/2022 (0030860647), NOTA TÉCNICA Nº 6/2023-CITEC/DGITS/SCTIE/MS (0031286226), Relatório de Recomendação nº 797 (0031286363), Portaria SCTIE/MS nº 181 (0031286393), Parecer n. 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU (0031286449), Relatório de Recomendação nº 798 (0031286476), Portaria SCTIE/MS nº 180 (0031286499); e o Ofício nº 1794/2022/SEI/GADIP/ANVISA (0030799504), elaborado pela **Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA**.

3. Ressalto que, as informações do referido requerimento, estão sendo remetidas à Primeira Secretaria da Câmara dos Deputados de forma tempestiva, em cumprimento ao prazo determinado pelo § 2º art. 50 da Constituição Federal.

4. Desse modo, no âmbito do Ministério da Saúde, essas foram as informações exaradas pelo corpo técnico sobre o assunto.

SAMANTHA DA ROCHA SOUZA



Documento assinado eletronicamente por **Samantha da Rocha Souza, Coordenador(a) de Assuntos Legislativos substituto(a)**, em 13/01/2023, às 16:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0031327902** e o código CRC **045328F9**.



Ministério da Saúde
Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares

OFÍCIO Nº 45/2023/ASPAR/MS

Brasília, 13 de janeiro de 2023.

**A Sua Excelência o Senhor
LUCIANO CALDAS BIVAR
Deputado Federal
Primeiro-Secretário da Mesa Diretora
Câmara dos Deputados
Edifício Principal, sala 27
70160-900 Brasília - DF**

Referência: Requerimento de Informação 727/2022.

Assunto: Requer informações sobre a incorporação, pelo SUS, de novos tratamentos da covid-19.

Senhor Primeiro-Secretário,

Em resposta ao **Ofício 1ªSec/RI/E/nº 996/2022**, referente ao Requerimento de Informação nº 727/2022, de autoria da Senhora Deputada Federal Rejane Dias (PT/PI), que requisita informações sobre a incorporação, pelo SUS, de novos tratamentos da covid-19, apresento o Ofício nº 45/2023/ASPAR/MS, com os esclarecimentos pertinentes.

Atenciosamente,

NÍSIA TRINDADE LIMA
Ministra de Estado da Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Nísia Verônica Trindade Lima, Ministro de Estado da Saúde**, em 17/01/2023, às 14:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o



código verificador **0031328242** e o código CRC **86F8B852**.

Referência: Processo nº 25000.165039/2022-16

SEI nº 0031328242

Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares - ASPAR
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Coordenação-Geral de Demandas de Órgãos Externos de Vigilância em Saúde

DESPACHO

SVS/CGOEX/SVS/MS

Brasília, 22 de dezembro de 2022.

Assunto: **Novos tratamentos da covid-19.**

NUP/SEI Nº 25000.165039/2022-16

1. Trata-se do Requerimento de Informação nº 727/2022 (0030589494), de autoria da Deputada Federal Rejane Dias (PT/PI), por meio do qual requisita informações sobre a incorporação, pelo SUS, de novos tratamentos da covid-19.
2. A demanda foi redirecionada ao Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis (DEIDT/SVS/MS), conforme Despacho CGOEX/SVS (0030605018), de modo que aquela área técnica exarou o Despacho CGGRIPE (0030877918), informando:
 - "2. A Coordenação de Vigilância das Síndromes Gripais (CGGRIPE) recomenda o uso do medicamento por meio do "Guia para uso do Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir em Pacientes com Covid-19, não Hospitalizados e de Alto Risco" 0030879182 que pode ser acessado em <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/guias-e-manuais/2022/guia-para-uso-antiviral-n.pdf/view>
 3. É importante salientar que a aquisição e distribuição de medicamentos no Sistema Único de Saúde é realizada por meio do Departamento de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (DAF/SCTIE/MS). Desta forma, vimos reiterar que o DAF/SCTIE/MS, poderá ser consultado para as melhores informações à respeito da distribuição dos medicamentos Nirmatrelvir/Ritonavir.
 4. O medicamento baracitinibe, é de uso hospitalar e não é adquirido diretamente pelo Ministério da Saúde, sendo que o mesmo faz o repasse mediante procedimento.
 5. Com relação aos medicamentos Molnupiravir, Rendesivir, Tixagevimabe e Cilgavimabe, os mesmos devem ser avaliados/reavaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. A comissão faz avaliação criteriosa e se baseia em evidências científicas para incorporação de medicamentos para atender o Sistema Único de Saúde.
 6. Para maiores informações sugere-se consultar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde."
3. Nesse sentido, tendo em vista que o Despacho traz elementos capazes de responder ao quanto solicitado pelo Deputada Federal Rejane Dias, sugere-se o encaminhamento do presente processo à ASPAR.

4. Colocamo-nos à disposição para quaisquer esclarecimentos adicionais.

Atenciosamente,

TALITA MARIA PEIXOTO DE JESUS

Coordenadora-Geral de Demandas de Órgãos Externos de Vigilância em Saúde

De acordo. **Encaminhe-se à Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares Junto ao Gabinete do Ministro da Saúde (ASPAR/MS)**, para conhecimento da manifestação e providências que se fizerem necessárias.

Atenciosamente,

ARNALDO CORREIA DE MEDEIROS

Secretário de Vigilância em Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Talita Maria Peixoto de Jesus, Coordenador(a)-Geral de Demandas de Órgãos Externos de Vigilância em Saúde**, em 22/12/2022, às 17:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Arnaldo Correia de Medeiros, Secretário(a) de Vigilância em Saúde**, em 23/12/2022, às 08:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0030983691** e o código CRC **F0265DAB**.



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis
Coordenação-Geral de Vigilância das Síndromes Gripais

DESPACHO

CGGRIPE/DEIDT/SVS/MS

Brasília, 16 de dezembro de 2022.

À CGOEX/SVS/MS

Assunto: **Novos tratamentos da covid-19.**

Referência: Requerimento de Informação nº 727/2022

1. A respeito do requerimento de Informação nº 727/2022 (0030589494), de autoria da Deputada Federal Rejane Dias (PT/PI), por meio do qual requisita informações sobre a incorporação, pelo SUS de novos tratamentos da covid-19, vimos esclarecer que o nirmatrelvir/ritonavir foi aprovado pela Anvisa em 03/03/2022, com autorização temporária e foi posteriormente avaliado pela Comissão Nacional de Tecnologias no SUS com sua incorporado ao SUS na data de 05/05/2022 (www.conite.com.br).

2. A Coordenação de Vigilância das Síndromes Gripais (CGGRIPE) recomenda o uso do medicamento por meio do "Guia para uso do Antiviral Nirmatrelvir/Ritonavir em Pacientes com Covid-19, não Hospitalizados e de Alto Risco" 0030879182 que pode ser acessado em <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/guias-e-manuais/2022/guia-para-uso-antiviral-n.pdf/view>

3. É importante salientar que a aquisição e distribuição de medicamentos no Sistema Único de Saúde é realizada por meio do Departamento de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (DAF/SCTIE/MS). Desta forma, vimos reiterar que o DAF/SCTIE/MS, poderá ser consultado para as melhores informações à respeito da distribuição dos medicamentos Nirmatrelvir/Ritonavir.

4. O medicamento baracitinibe, é de uso hospitalar e não é adquirido diretamente pelo Ministério da Saúde, sendo que o mesmo faz o repasse mediante procedimento.

5. Com relação aos medicamentos Molnupiravir, Rendesivir, Tixagevimabe e Cilgavimabe, os mesmos devem ser avaliados/reavaliados pela da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de

Saúde - CONITEC. A comissão faz avaliação criteriosa e se baseia em evidências científicas para incorporação de medicamentos para atender o Sistema Único de Saúde.

6. Para maiores informações sugere-se consultar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

LIVIA CARLA VINHAL FRUTUOSO
Coordenadora-Geral de Vigilância das Síndromes Gripais - Substituta

CÁSSIO ROBERTO LEONEL PETERKA
Diretor do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis - Substituto



Documento assinado eletronicamente por **Cássio Roberto Leonel Peterka, Diretor(a) do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis substituto(a)**, em 22/12/2022, às 10:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lívia Carla Vinhal Frutuoso, Coordenador(a)-Geral de Vigilância das Síndromes Gripais substituto(a)**, em 22/12/2022, às 15:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0030877918** e o código CRC **8905DBDE**.

Referência: Processo nº 25000.165039/2022-16

SEI nº 0030877918



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Coordenação-Geral de Demandas de Órgãos Externos de Vigilância em Saúde

DESPACHO

SVS/CGOEX/SVS/MS

Brasília, 11 de janeiro de 2023.

Assunto: **Novos tratamentos da covid-19.**

NUP/SEI Nº 25000.165039/2022-16

1. Trata-se do Despacho DATDOF (0031268338) que encaminha o Ofício nº Ofício 1ªSec/RI/E/nº 996/2022 (0030808920), oriundo da Câmara dos Deputados, de autoria da Deputada Federal Rejane Dias (PT/PI), por meio do qual requisita informações sobre a incorporação, pelo SUS, de novos tratamentos da covid-19, para conhecimento, avaliação, complementação das informações já oferecidas pela gestão anterior.
2. Compulsando os autos, verifica-se que as informações prestadas pela área técnica, por meio do Despacho CGGRIPE/DEIDT/SVS/MS (0030877918), continuam válidas e podem ser ratificadas.
3. Nesse sentido, tendo em vista as informações acima apresentadas, sugere-se a restituição dos autos à Divisão de Análise Técnica de Documentos Oficiais (DATDOF/CGGM/GM/MS).
4. Colocamo-nos à disposição para quaisquer esclarecimentos adicionais.

Atenciosamente,

TALITA MARIA PEIXOTO DE JESUS

Coordenadora-Geral de Demandas de Órgãos Externos de Vigilância em Saúde

De acordo. **Ratifica-se as informações prestadas pela área técnica**, bem como, encaminham-se os autos à **Divisão de Análise Técnica de Documentos Oficiais (DATDOF/CGGM/GM/MS)**, para conhecimento da manifestação e providências que se fizerem necessárias.

Atenciosamente,

ETHEL MACIEL



Documento assinado eletronicamente por **Talita Maria Peixoto de Jesus, Coordenador(a)-Geral de Demandas de Órgãos Externos de Vigilância em Saúde**, em 12/01/2023, às 16:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ethel Leonor Noia Maciel, Usuário Externo**, em 12/01/2023, às 16:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0031282487** e o código CRC **6CDB8023**.

MINISTÉRIO DA SAÚDE

GUIA PARA USO DO ANTIVIRAL NIRMATRELVIR/ RITONAVIR EM PACIENTES COM COVID-19, NÃO HOSPITALIZADOS E DE ALTO RISCO

SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE



Brasília – DF
2022



GUIA PARA USO DO ANTIVIRAL NIRMATRELVIR/ RITONAVIR EM PACIENTES COM COVID-19, NÃO HOSPITALIZADOS E DE ALTO RISCO

SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE





A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: bvsms.saude.gov.br

Tiragem: 1ª edição – 2022 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Via W4 Norte, Setor de Rádio e Televisão Norte,
PO 700, 7º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
E-mail: www.saude.gov.br
Site: svs@saude.gov.br

Editores científicos:

Greice Madeleine Ikeda do Carmo
Ho Yeh Li
João Paulo Campos Fernandes
Jônatas Cunha Barbosa Lima
Nancy Cristina Junqueira Bellei
Sidney Richardson de Araújo Costa Roriz
Simone Monzani Vivaldini

Colaboração:

Alayne Larissa Martins Pereira – CGESF/DESF/SAPS
Aline Kelen Vesely Reis – CGGRIPE/DEIDT/SVS
Ana Patrícia de Paula – CGHID/DAHU
Antônio Leopoldo Nogueira Neto – CGESF/DESF/SAPS
Arnaldo Correia de Medeiros – SVS
Bruna Gisele de Oliveira – CGESF/DESF/SAPS
Bruno Silva Milagres – CGLAB/DAEVS/SVS
Cássia de Fátima Rangel Fernandes – DEIDT/SVS
Daiana Araújo da Silva – CGGRIPE/DEIDT/SVS
Débora Reis de Araújo – CGPNI
Ediane de Assis Bastos – DAF/SCTIE
Elaine Medeiros de Souza – CGESF/DokESF/SAPS
Fernanda Luiza Hamze – CGHID/DAHU
Greice Madeleine Ikeda do Carmo – CGGRIPE/DEIDT/SVS
João Paulo Campos Fernandes – CGAFME/DAF/SCTIE
Jônatas Cunha Barbosa Lima – CGAFME/DAF/SCTIE
Klébya Hellen Dantas de Oliveira – CGPCDT/DGITS/SCTIE
Luiz Henrique Arroyo – CGGRIPE/DEIDT/SVS
Maira Batista Botelho – SAES
Marcela Santos Correa da Costa – CGGRIPE/DEIDT/SVS
Natalia de C. Carvalho – CGAHV/DCCI/SVS
Raphael Câmara Medeiros Parente – SAPS
Renata Maria de Oliveira Costa – DESF/SAPS

Sandra de Castro Barros – SCTIE
Sidney Richardson de Araújo Costa Roriz – CGAFME/DAF/SCTIE
Simone Monzani Vivaldini – CGGRIPE/DEIDT/SVS
Sônia Mara Linhares de Almeida – CGMPAF/DAF/SCTIE/MS
Vania Cristina Canuto Santos – DGITS
Victor Bertollo Gomes Porto – CGPNI
Walquíria Aparecida Ferreira de Almeida – CGGRIPE/DEIDT/SVS

Especialistas:

Alexandre Naime Barbosa – Sociedade Brasileira de Infectologia
André Machado de Siqueira – Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde – Representação Brasil
Angélica Espinosa Barbosa Miranda – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
Ho Yeh Li – Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde – Representação Brasil
Leonardo Cançado Monteiro Savassi – Sociedade Brasileira de Família e Comunidade
Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda – Sociedade Brasileira de Medicina Tropical
Nancy Cristina Junqueira Bellei – Universidade Federal de São Paulo
Ricardo Luiz de Melo Martins – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
Roger Dennis Rohloff – Universidade Federal do Rio de Janeiro
Tazio Vanni – Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde – Representação Brasil e Hospital de Base do Distrito Federal

Revisão ortográfica:

Angela Gasperin Martinazzo

Projeto gráfico e diagramação:

Marcos Cleuton de Oliveira
Kaio Oliveira

Normalização:

Daniel Pereira Rosa – Editora MS/CGDI
Delano de Aquino Silva – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.

Guia para uso do antiviral nirmatrelvir /ritonavir em pacientes com covid-19, não hospitalizados e de alto risco : Sistema Único de Saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022. 35 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_nirmatrelvir_ritonavir_covid19_altorisco.pdf
ISBN 978-65-5993-341-9

1. Tratamento. 2. Nirmatrelvir /ritonavir 3. Covid-19. 4. Covid-19 não grave. 5. Antiviral. I. Título.

CDU 614.2

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2022/0503

Título para indexação:

Guide for use of antiviral nirmatrelvir /ritonavir in high-risk covid-19 and non-hospitalized patients



LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Pré-requisitos e público-alvo para indicação de uso de nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de casos não graves de covid-19	11
Figura 2 – Análise das condições do paciente e do medicamento para prescrição do NMV/r	17
Figura 3 – Fluxograma para avaliar o gerenciamento de interações medicamentosas de NMV/r	22

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Apresentação e posologia do NMV/r	10
Quadro 2 – Tabela de drogas modificadoras da resposta imune e doses consideradas imunossupressoras	13
Quadro 3 – Situações de baixo grau de imunossupressão	13
Quadro 4 – Descrição das comorbidades incluídas como prioritárias para dispensação de NMV/r	14
Quadro 5 – Fármacos que possuem interação medicamentosa relevante com NMV/r	20
Quadro 6 – Indicação, contraindicação e posologia do NMV/r para adultos de alto risco não hospitalizados com covid-19 leve a moderada com HIV e demais condições	23



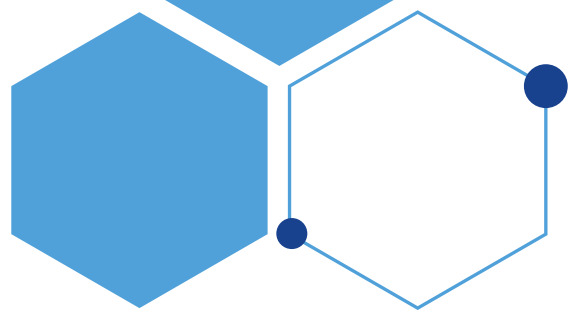
LISTA DE SIGLAS

Ag	Antígeno
ALT (TGP)	Alanina aminotransferase (transaminase glutâmico-pirúvica)
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AAS	Ácido acetilsalicílico
AT-Ag	Autoteste de antígeno
CGGRIPE	Coordenação-Geral de Vigilância das Síndromes Gripais
CGPNI	Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
Covid-19	Doença pelo novo coronavírus
DEVIT	Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis
e-SUS-AF	Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica
HAR	Hipertensão Arterial Resistente
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
IC	Insuficiência cardíaca
IM	Interações medicamentosas
IMC	Índice de massa corpórea
ITE	Índice Terapêutico Estreito
LAMP	Amplificação isotérmica
LOA	Lesão em órgão-alvo
MS	Ministério da Saúde
NMV/r	Nirmatrelvir e ritonavir
PA	Pressão arterial
p-gp	P-glicoproteína
PVHIV	Pessoa vivendo com HIV/aids
RT-qPCR	Reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real
SARS-CoV-2	Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TCTH	Transplante de células-tronco hematopoiéticas
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TR-Ag	Teste rápido de antígeno



SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
	1.1 Pré-requisitos	6
	1.2 Definição de caso leve a moderado (não grave) de covid-19 para fins de prescrição do medicamento NMV/r	7
	1.3 Diagnóstico laboratorial de covid-19	7
2	CARACTERÍSTICAS DO NIRMATRELVIR/RITONAVIR	9
	2.1 Posologia	9
3	PÚBLICO-ALVO PARA INDICAÇÃO DE USO DO NIRMATRELVIR/RITONAVIR PARA O TRATAMENTO DE CASOS NÃO GRAVES DE COVID-19	11
	3.1 Critérios utilizados na indicação do tratamento com uso de NMV/r	12
	3.1.1 Definição de imunossupressão, para fins de uso do medicamento, em pessoas com idade ≥ 18 anos	12
	3.1.2 Definição de comorbidades	14
4	ANÁLISE DAS CONDIÇÕES DO PACIENTE PARA PRESCRIÇÃO DO MEDICAMENTO	16
	4.1 Limitações de uso conforme bula	18
	4.2 Precauções de uso	18
	4.3 Contraindicações	18
	4.4 Interações medicamentosas	19
	4.5 Prescrição do NMV/r	23
5	ORIENTAÇÕES PARA DISPENSAÇÃO DO NMV/r	24
6	REAÇÕES ADVERSAS	25
7	AVALIAÇÃO DO PACIENTE PÓS-TRATAMENTO	26
8	MONITORAMENTO DE POSSÍVEL RECRUDESCIMENTO DE SINTOMAS APÓS USO DO NMV/r	27
	REFERÊNCIAS	28
	ANEXO – FORMULARIO DE PRESCRICAO – NIRMATRELVIR/RITONAVIR	30



1

INTRODUÇÃO

A associação dos fármacos antivirais nirmatrelvir e ritonavir (NMV/r) foi incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS) para ser utilizada no tratamento da infecção pelo vírus SARS-CoV-2, visando reduzir o risco de internações, complicações e mortes pela covid-19. O NMV/r está indicado para pacientes com **diagnóstico confirmado** de covid-19 com sintomas leves a moderados (não graves), que não requerem oxigênio suplementar, independentemente da condição vacinal, a saber: a) imunocomprometidos com idade ≥ 18 anos (segundo os critérios utilizados para priorização da vacinação para covid-19); e b) pessoas com idade ≥ 65 anos. O NMV/r deve ser administrado em até 5 (cinco) dias do início dos sintomas. Apesar dos avanços da vacinação no Brasil, há evidências de resposta vacinal reduzida em pessoas idosas e imunossuprimidas (1, 2), o que enfatiza a importância de disponibilizar alternativas terapêuticas para essas populações.

Em 30 de março de 2022, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou a "Autorização temporária de uso emergencial da associação do NMV/r para o tratamento da covid-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para covid-19 grave" (3).

Por sua vez, em 12 de abril de 2022, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) emitiu a recomendação preliminar de incorporação do NMV/r, que permaneceu em consulta pública por dez dias. Após esse período, o plenário da Conitec, na 108ª Reunião Ordinária, realizada em 5 de maio de 2022, deliberou por maioria simples recomendar a incorporação do NMV/r, com reavaliação em até 12 meses após sua disponibilização, decisão que se tornou pública por meio da Portaria SCTIE/MS nº 44, de 5 de maio de 2022 (4).

Para mais informações sobre os aspectos de metodologia, evidências científicas e clínicas, avaliação de custo-efetividade, impacto orçamentário, monitoramento do horizonte tecnológico e segurança da tecnologia que fundamentaram a incorporação do NMV/r no SUS, pode-se consultar o "Relatório de Recomendação nº 727" da Conitec (5).

1.1 Pré-requisitos

Considerando as recomendações do fabricante, da Anvisa e da Conitec, o Ministério da Saúde incorporou o antiviral NMV/r para o tratamento de covid-19 com indicação dos seguintes grupos específicos de pacientes:

- Imunossuprimidos com idade ≥ 18 anos.
- Pessoas com idade ≥ 65 anos.

Para ter acesso ao tratamento, independentemente do *status* vacinal, o paciente que se enquadre em um dos grupos anteriormente citados deve cumprir todos os pré-requisitos a seguir:

- Ter covid-19 confirmada por teste rápido de antígeno ou por teste de biologia molecular.
- Estar entre o 1º e o 5º dia de sintomas.
- Apresentar quadro clínico leve ou moderado (covid-19 não grave).
 - » Não requerer oxigênio suplementar.

1.2 Definição de caso leve a moderado (não grave) de covid-19 para fins de prescrição do medicamento NMV/r

Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou distúrbios gustativos **E** com confirmação laboratorial para covid-19, obrigatoriamente sem indicação de oxigenoterapia suplementar (6).

1.3 Diagnóstico laboratorial de covid-19

Para iniciar o tratamento com NMV/r, o diagnóstico laboratorial da infecção pelo SARS-CoV-2 deve ser confirmado por meio de testes rápidos de antígeno (TR-Ag) ou por testes de biologia molecular, conforme o tempo de resultado do teste, visando instituir o tratamento em até cinco dias do início dos sintomas.

Os **testes rápidos de antígeno** são imunoenaios que utilizam a metodologia de imunocromatografia de fluxo lateral. Os testes rápidos para detecção de antígenos virais conseguem detectar o SARS-CoV-2 em amostra nasal/nasofaríngea ou saliva, e podem ser utilizados para a identificação da infecção ativa (fase aguda).

Os **testes de biologia molecular** permitem identificar a presença do material genético (RNA) do vírus SARS-CoV-2 em amostra de secreção respiratória (nasal/nasofaríngea ou saliva), por meio das metodologias em tempo real (RT-qPCR) e também por amplificação isotérmica (LAMP). Quando disponível, e desde que assegurado o resultado em tempo hábil para o tratamento do paciente, deve-se considerar a realização do teste RT-qPCR, o diagnóstico padrão-ouro.

Estão disponíveis no mercado testes rápidos que podem ser realizados pelos próprios pacientes, denominados **autotestes**. Porém, o autoteste de antígeno (AT-Ag) com resultado reagente (positivo) não pode ser considerado para indicação do NMV/r, devido à variabilidade da qualidade dos testes e às condições de coleta. O clínico deve solicitar a realização de outro teste (rápido ou biologia molecular) em qualquer serviço de saúde público ou privado, para confirmar o resultado e indicar o NMV/r.

Em caso de autotestes iniciais com resultados negativos e presença de forte suspeita clínico-epidemiológica de covid-19, sugere-se realizar TR-Ag ou um teste molecular (RT-qPCR ou LAMP) após 24 a 48 horas. Deve-se considerar o tempo de obtenção do resultado, para que não se perca a janela de oportunidade da prescrição do NMV/r, que é de até cinco dias do início dos sintomas (7).



2

CARACTERÍSTICAS DO NIRMATRELVIR/RITONAVIR

O nirmatrelvir (NMV) é uma molécula inibidora da protease 3CLpro do SARS-CoV-2, que gera uma potente atividade antiviral contra o coronavírus (8), pois inibe a clivagem da poliproteína viral e, conseqüentemente, a liberação das proteínas que atuam durante o mecanismo de replicação do vírus. Considerando que o nirmatrelvir é metabolizado pela enzima CYP3A4, o ritonavir tem como função aumentar os níveis séricos (ou concentração plasmática) do NMV no paciente. A utilização do ritonavir justifica-se, então, pela redução na velocidade de metabolização (ou depuração) do nirmatrelvir pelo organismo (9).

Em pacientes em uso prévio de oxigênio domiciliar por doenças pré-existentes, o tratamento poderá ser indicado, desde que não haja necessidade da oferta adicional de oxigênio além do O₂ basal por complicações da covid-19.

Observação: a infecção assintomática é caracterizada por teste laboratorial positivo para SARS-CoV-2 e ausência de sintomas. O medicamento não está indicado para o tratamento de casos assintomáticos.

2.1 Posologia

A apresentação farmacêutica do NMV/r se dá em forma de comprimidos, com cores diferentes para o nirmatrelvir (rosa) e ritonavir (branco), embalados juntos.

Cada dose do tratamento contém dois comprimidos de 150mg de nirmatrelvir (total de 300mg) e um comprimido de ritonavir (100mg), que devem ser tomados simultaneamente. Essa dosagem deve ser administrada, na maior parte dos pacientes, duas vezes ao dia, por um período de cinco dias (Quadro 3).

Quadro 1 – Apresentação e posologia do NMV/r

TIPO	MEDICAMENTO
Princípio ativo	NMV/r
Apresentação	Nirmatrelvir (comprimidos de 150mg) e ritonavir (comprimidos de 100mg)
Dose*	2 comprimidos de 150mg de nirmatrelvir (300mg) + 1 comprimido de ritonavir (100mg)
Frequência	2 vezes ao dia
Período	5 dias

Fonte: elaboração própria.

*Pode variar conforme avaliação do paciente.

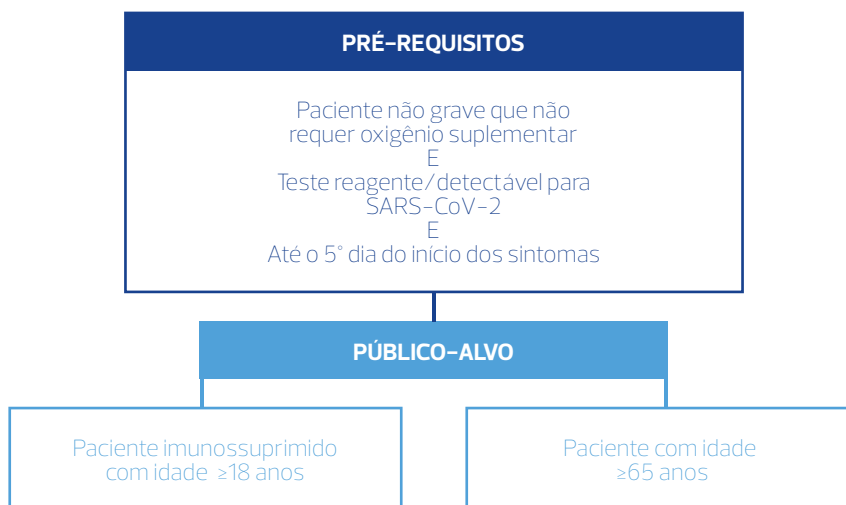


3

PÚBLICO-ALVO PARA INDICAÇÃO DE USO DO NIRMATRELVIR/RITONAVIR PARA O TRATAMENTO DE CASOS NÃO GRAVES DE COVID-19

Conforme anteriormente descrito, o NMV/r foi incorporado como medicamento no âmbito do SUS para **pacientes com sintomas leves a moderados (não graves)** que não requeiram oxigênio suplementar, independentemente da condição vacinal, **E** com **teste reagente/detectável** para SARS-CoV-2, seja pelas metodologias de testes rápidos de antígeno (TR-Ag) ou por testes de biologia molecular (RT-qPCR ou LAMP), **E** no prazo de **5 (cinco) dias** após o início dos sintomas, sendo o público-alvo os pacientes imunossuprimidos com idade maior ou igual a 18 anos **OU** pessoas com idade maior ou igual a 65 anos, como pode ser observado na Figura 1 (5).

Figura 1 – Pré-requisitos e público-alvo para indicação de uso de nirmatrelvir/ritonavir para o tratamento de casos não graves de covid-19



Fonte: elaboração própria.

3.1 Critérios utilizados na indicação do tratamento com uso de NMV/r

Considerando a introdução de uma nova tecnologia em saúde no Brasil e no SUS, o risco de agravamento da doença, a complexidade do cenário epidemiológico e a disponibilização do medicamento, o clínico deve informar o critério utilizado para a indicação do tratamento, conforme os grupos a seguir:

- **Grupo 1:** indivíduos ≥ 18 anos com imunossupressão de alto grau (Item 3.1.1) e indivíduos com idade ≥ 75 anos, independentemente de comorbidades;
- **Grupo 2:** indivíduos ≥ 65 anos, com pelo menos duas comorbidades (Quadro 4);
- **Grupo 3:** indivíduos ≥ 65 anos, com apenas uma comorbidade (Quadro 4);
- **Grupo 4:** indivíduos ≥ 65 anos, sem comorbidades;
- **Grupo 5:** indivíduos com imunossupressão de baixo grau, idade ≥ 18 anos (Quadro 3).

Observação: todas as indicações devem contemplar indivíduos desses grupos, que tenham covid-19 não grave e que não requeiram oxigênio suplementar, independentemente do *status* vacinal.

3.1.2 Definição de imunossupressão, para fins de uso do medicamento, em pessoas com idade ≥ 18 anos

Existem evidências de menor proteção conferida pela vacinação em indivíduos com **alto grau de imunossupressão**. Dessa forma, classificam-se nesse grupo os pacientes com as condições (10, 11) definidas a seguir:

- Imunodeficiência primária grave ou erros inatos da imunidade;
- Transplantados de órgão sólido ou de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em uso de drogas imunossupressoras;
- Pessoas vivendo com HIV/aids (PVHIV) com CD4 < 200 céls/mm³ (últimos seis meses) ou ausência/abandono de tratamento;
- Uso de corticoides em doses ≥ 20 mg/dia de prednisona, ou equivalente, por um período ≥ 14 dias, ou em pulsoterapia com metilprednisolona;
- Insuficiência renal crônica não dialítica, com taxa de filtração glomerular (TFG) ≥ 30 mL/min;
- Doenças imunomediadas inflamatórias crônicas, autoimunes e autoinflamatórias em tratamento com medicamentos modificadores da resposta imune (Quadro 2);
- Pacientes oncológicos que realizaram tratamento quimioterápico ou radioterápico nos últimos seis meses.

Quadro 2 – Tabela de drogas modificadoras da resposta imune e doses consideradas imunossupressoras

DROGAS MODIFICADORAS DA RESPOSTA IMUNE	DOSE DE IMUNOSSUPRESSÃO
Corticoide: prednisolona ou metilprednisolona	≥20mg/dia por um período ≥14 dias
Metotrexato	≥0,4mg/kg/semana
Leflunomida	0,25 a 0,5mg/kg/dia
Micofenolato de mofetila ou sódico	3g/dia
Ciclofosfamida	0,5 a 2,0mg/kg/dia
Ciclosporina	>2,5mg/kg/dia
Tacrolimo	0,1 a 0,2mg/kg/dia
6-mercaptopurina	1,5mg/kg/dia
Imunobiológicos: infliximabe, etanercepte, adalimumabe, tocilizumabe, canakinumabe, golimumabe, certolizumabe, abatacepte, secukinumabe, ustekinumabe, rituximabe, belimumabe, ixequizumabe, guselcumabe e vedolizumabe	Qualquer dose é considerada imunossupressora

Fonte: Brasil, 2019 (11).

A definição de **baixo grau de imunossupressão** depende apenas do uso de drogas modificadoras da resposta imune e da dose (Quadro 3).

Quadro 3 – Situações de baixo grau de imunossupressão

DROGAS MODIFICADORAS DA RESPOSTA IMUNE	DOSE DE IMUNOSSUPRESSÃO
Corticoide	Doses menores que as definidas para alto grau por mais de 14 dias ou dias alternados
Metotrexato	Doses de 0,4mg/kg/semana
Azatioprina	≤3mg/kg/dia
6-mercaptopurina ≤1,5mg/kg/dia	≤1,5mg/kg/dia

Fonte: Brasil, 2018 (12).

3.1.2 Definição de comorbidades

As comorbidades são um fator de risco para agravamento e óbito por covid-19; dessa forma, os pacientes com idade maior ou igual a 65 anos podem apresentar uma ou mais dessas condições, conforme previsto no item 3.1.

A lista de comorbidades prioritárias para a covid-19 encontra-se no Quadro 4, a seguir.

Quadro 4 – Descrição das comorbidades incluídas como prioritárias para dispensação de NMV/r

GRUPO DE COMORBIDADES	DESCRIÇÃO
Diabetes <i>mellitus</i>	Qualquer indivíduo com diabetes.
Pneumopatias crônicas graves	Indivíduos com pneumopatias graves, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, fibroses pulmonares, pneumoconioses, displasia broncopulmonar e asma grave (uso recorrente de corticoides sistêmicos, ou internação prévia por crise asmática, ou uso de doses altas de corticoide inalatório e de um segundo medicamento de controle no ano anterior).
Hipertensão Arterial Resistente (HAR)	Condição em que a pressão arterial (PA) permanece acima das metas recomendadas com o uso de três ou mais anti-hipertensivos de diferentes classes terapêuticas, em doses máximas preconizadas e toleradas, administradas com frequência, dosagem apropriada e comprovada adesão, ou PA controlada em uso de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos.
Hipertensão arterial estágio 3	PA sistólica ≥ 180 mmHg e/ou diastólica ≥ 110 mmHg, independentemente da presença de lesão em órgão-alvo (LOA).
Hipertensão arterial estágios 1 e 2 com lesão em órgão-alvo	PA sistólica entre 140 e 179 mmHg e/ou diastólica entre 90 e 109 mmHg na presença de LOA.
Insuficiência cardíaca (IC)	IC com fração de ejeção reduzida, intermediária ou preservada; em estágios B, C ou D, independentemente da classe funcional da New York Heart Association (NYHA)*.
<i>Cor pulmonale</i> e hipertensão pulmonar	<i>Cor pulmonale</i> crônico, hipertensão pulmonar primária ou secundária.
Cardiopatia hipertensiva	Cardiopatia hipertensiva (hipertrofia ventricular esquerda ou dilatação, sobrecarga atrial e ventricular, disfunção diastólica e/ou sistólica, lesões em outros órgãos-alvo).
Síndromes coronarianas	Síndromes coronarianas crônicas (<i>angina pectoris</i> estável, cardiopatia isquêmica, pós-infarto agudo do miocárdio, entre outras).

(continua)

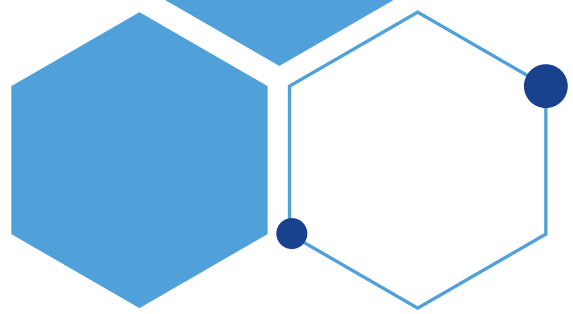
(conclusão)

GRUPO DE COMORBIDADES	DESCRIÇÃO
Valvopatias	Lesões valvares com repercussão hemodinâmica ou sintomática ou com comprometimento miocárdico (estenose ou insuficiência aórtica; estenose ou insuficiência mitral; estenose ou insuficiência pulmonar; estenose ou insuficiência tricúspide e outras).
Miocardopatias e pericardiopatias	Miocardopatias de quaisquer etiologias ou fenótipos; pericardite crônica; cardiopatia reumática.
Doenças da aorta e dos grandes vasos; fístulas arteriovenosas	Aneurismas, dissecções, hematomas da aorta e demais grandes vasos.
Arritmias cardíacas	Arritmias cardíacas com importância clínica e/ou cardiopatia associada (fibrilação e <i>flutter</i> atriais, entre outras).
Cardiopatias congênitas no adulto	Cardiopatias congênitas com repercussão hemodinâmica; crises hipoxêmicas; insuficiência cardíaca; arritmias; comprometimento miocárdico.
Próteses valvares e dispositivos cardíacos implantados	Portadores de próteses valvares biológicas ou mecânicas e dispositivos cardíacos implantados (marca-passos, cardioversores desfibriladores, resincronizadores, assistência circulatória de média e longa permanência).
Doenças neurológicas crônicas	Doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico, ataque isquêmico transitório, demência vascular); doenças neurológicas crônicas que impactem na função respiratória; indivíduos com paralisia cerebral, esclerose múltipla e condições similares; doenças hereditárias e degenerativas do sistema nervoso ou muscular; deficiência neurológica grave.
Hemoglobinopatias graves	Doença falciforme e talassemia maior.
Obesidade mórbida	Índice de massa corpórea (IMC) ≥ 40 .
Síndrome de Down	Trissomia do cromossomo 21.
Cirrose hepática	Cirrose hepática classes A e B no escore Child-Pugh**.

Fonte: CGPNI/DEVIT/SVS/MS, com base nas revisões de literatura contidas nas referências deste documento, adaptadas pela CGGRIPE (11).

*Nomenclature and criteria for diagnosis of disease of the heart and great vessels, 9th ed. Little Brown & Co., 1994. <https://www.worldcat.org/pt/title/nomenclature-and-criteria-for-diagnosis-of-diseases-of-the-heart-and-great-vessels/oclc/29430883>

**Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major Probl Clin Surg. 1964;1:1-85. PMID: 4950264. From: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4950264/>



4

ANÁLISE DAS CONDIÇÕES DO PACIENTE PARA PRESCRIÇÃO DO MEDICAMENTO

O uso de alguns medicamentos na rotina ou por doença exige a atenção do clínico para a prescrição do NMV/r, devido a situações em que a utilização concomitante dos fármacos é totalmente contraindicada ou requer algumas intervenções.

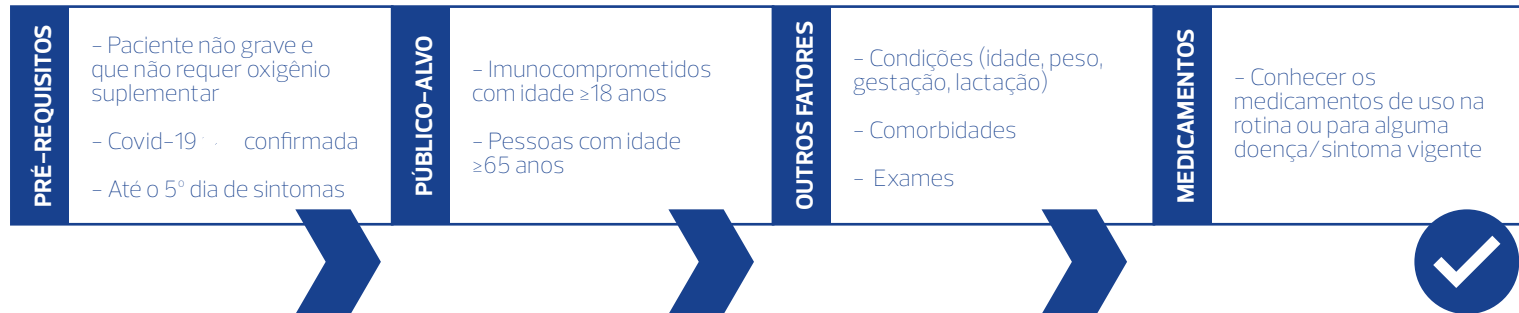
Para apoiar a decisão sobre a prescrição do NMV/r, recomenda-se que o clínico realize uma avaliação sobre algumas condições do paciente e sobre as características do medicamento, conforme tópicos a seguir (Figura 2):

- Avaliação das condições do paciente:
 - » Se atende aos pré-requisitos (item 1.1);
 - » Se faz parte do público-alvo;
 - » Se apresenta condições ou comorbidades;
 - » Se possui insuficiência renal ou hepática e quais são os resultados dos exames recentes para essas condições;
 - » Se usa medicamentos na rotina ou para alguma doença/sintoma vigente.

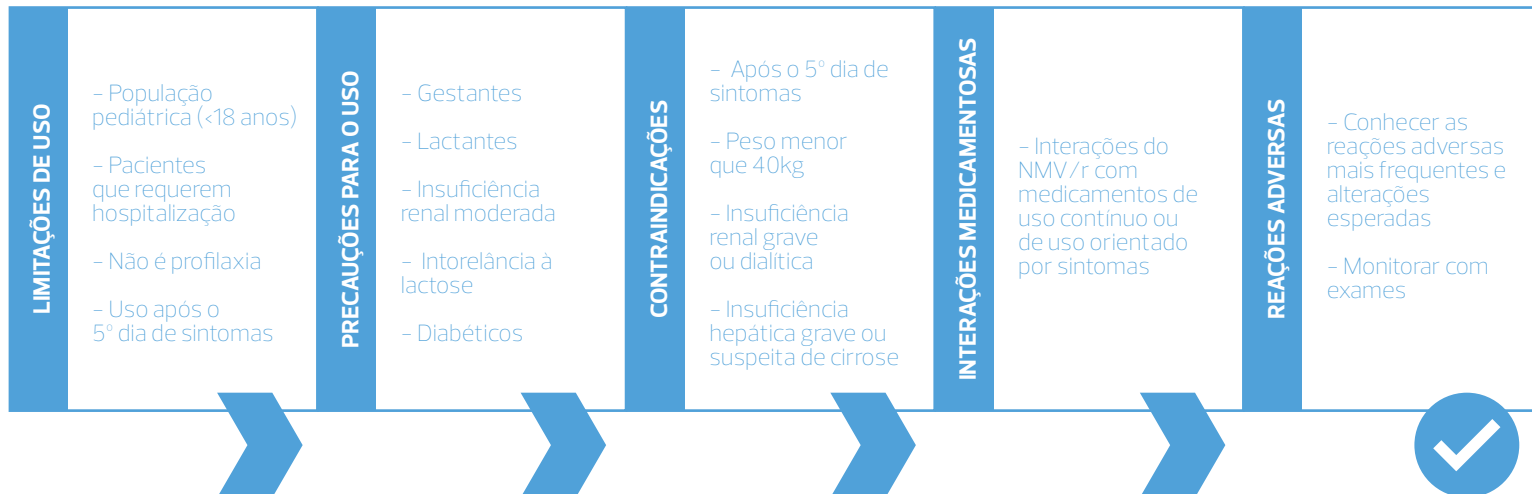
- Avaliação das características do medicamento:
 - » Limitações de uso;
 - » Precauções para o uso;
 - » Contraindicações;
 - » Interações medicamentosas;
 - » Reações adversas.

Figura 2 – Análise das condições do paciente e do medicamento para prescrição do NMV/r

AVALIAR COM O PACIENTE:



AVALIAR AS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:



Fonte: elaboração própria.

4.1 Limitações de uso conforme bula

O registro do uso emergencial do NMV/r foi aceito pela Anvisa no dia 30 de março de 2022 e, conforme a bula, o medicamento apresenta as seguintes limitações de uso:

- A população pediátrica não pode utilizar NMV/r, pois a segurança e a eficácia do medicamento em pacientes com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas;
- O NMV/r não está autorizado para o tratamento de pacientes que requerem hospitalização, devido à necessidade de suplementação de oxigênio. Pacientes com covid-19 leve a moderada, que forem hospitalizados por outras razões que não sejam hipóxia, podem ser considerados para uso de NMV/r. O medicamento não está liberado para profilaxia, pré-exposição ou pós-exposição para prevenir a covid-19;
- Não está autorizado o início do tratamento com NMV/r após cinco dias do início dos sintomas ou seu uso por período superior a cinco dias.

4.2 Precauções de uso

Conforme a bula, algumas precauções de uso do NMV/r devem ser observadas:

- Lactantes: a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com NMV/r, e por mais sete dias após a última dose;
- Gestantes: o medicamento não é recomendado para gestantes;
- Em pacientes com insuficiência renal moderada (TFGe ≥ 30 a < 60 mL/min), a dose deve ser ajustada, conforme o Quadro 6;
- O medicamento possui lactose em sua composição. Verificar risco/benefício para pacientes intolerantes;
- O medicamento contém açúcar e deve ser utilizado com cautela em pacientes diabéticos.

4.3 Contraindicações

As contraindicações de uso do NMV/r devem ser observadas pelo clínico e estão relacionadas a seguir:

- Início do tratamento após o 5º dia dos primeiros sintomas;
- Uso em pessoas com peso inferior a 40kg;
- Uso em pacientes com insuficiência renal grave ou dialítica (TFGe < 30 mL/min), uma vez que a dose para essa população ainda não foi estabelecida. Pode-se realizar facilmente o cálculo para avaliar a função renal por meio do endereço: <https://arquivos.sbn.org.br/equacoes/link/>;
- Uso em pacientes com insuficiência hepática grave conhecida ou suspeita de cirrose, com ALT (TGP) > 5 x o limite superior da normalidade e insuficiência hepática grave (classe

- C no escore Child-Pugh)(18); uso com cautela em pacientes com doenças hepáticas preexistentes, anormalidades das enzimas hepáticas ou hepatite (10);
- Quaisquer hipersensibilidades aos componentes da fórmula medicamentosa;
- O NMV/r interage com diversos medicamentos, sendo alguns de uso impeditivo e outros de uso com precaução. A lista de interações medicamentosas pode ser encontrada no Quadro 5.

4.4 Interações medicamentosas

Conforme o fabricante, o NMV/r apresenta interações medicamentosas com diversos fármacos de diferentes classes terapêuticas. A depender de quais desses medicamentos o paciente utiliza em sua rotina, as ações a serem tomadas são as seguintes:

- Não utilizar concomitantemente ao NMV/r; ou
- Suspender temporariamente o medicamento concomitante e avaliar risco/benefício do NMV/r; ou
- Ajustar a dose do medicamento concomitante e monitorar as reações adversas do NMV/r; ou
- Continuar o medicamento concomitante e monitorar as reações adversas do NMV/r.

Pode-se ajustar a dose do medicamento usual e monitorar as reações adversas, ou manter o medicamento usual e monitorar as reações adversas. As informações sobre como realizar esse manejo clínico da melhor forma estão disponíveis no Quadro 5.

Quadro 5 – Fármacos que possuem interação medicamentosa relevante com NMV/r

CLASSES TERAPÊUTICAS DE MEDICAMENTOS	NÃO UTILIZAR CONCOMITANTEMENTE AO NMV/r	SUSPENDER TEMPORARIAMENTE O MEDICAMENTO CONCOMITANTE E AVALIAR RISCO/BENEFÍCIO DO NMV/r	AJUSTAR A DOSE DO MEDICAMENTO CONCOMITANTE E MONITORAR AS REAÇÕES ADVERSAS DO NMV/r	CONTINUAR O MEDICAMENTO CONCOMITANTE E MONITORAR AS REAÇÕES ADVERSAS DO NMV/r
Agentes anti-infecciosos	Glecaprevir/pibrentasvir Rifampicina Rifapentina	Eritromicina	Claritromicina Itraconazol Cetoconazol Maraviroque Rifabutina	Cobicistate Antiretrovirais combinados com ritonavir Isavuconazol Posaconazol Voriconazol
Agentes cardiovasculares	Amiodarona Clopidogrel Disopiramida Dofetilida Dronedarona Eplerenona Flecainida Ivabradina Propafenona Quinidina	Alisquireno Ranolazina Ticagrelor Vorapaxar	Cilostazol Digoxina Mexiletina	Anlodipino Diltiazem Felodipina Nifedipino Sacubitril Valsartana Verapamil
Agentes modificadores de lipídios	-	Atorvastatina Lomitapida Lovastatina Rosuvastatina Sinvastatina	-	-
Agentes neuropsiquiátricos (antipsicóticos/neurolépticos)	Clozapina Lumateperona Lurasidona Midazolam oral (e parenteral usado com cautela) Pimozida	Clonazepam Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Suvorexanto Triazolam	Alprazolam Aripiprazol Brexpirazol Buspirona Cariprazina Clordiazepóxido Clobazam Iloperidona Pimavanserina Quetiapina Trazodona	Haloperidol Hidroxizina Mirtazapina Risperidona Ziprasidona Zolpidem
Analgésicos/ medicamentos para enxaqueca	Petidina	Eletriptano Rimegepant Ubrogepant	Fentanil Hidrocodona Oxicodona	Buprenorfina Hidromorfona Metadona Morfina Tramadol
Anticoagulantes	-	Rivaroxabana	Apixabana Dabigatrana Edoxabana	Varfarina
Anticonvulsivantes	Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína Primidona	-	-	-
Hipoglicemiantes orais	-	-	Saxagliptina	Glibenclâmida Gliburida Glibenciclâmida
Imunossuppressores	Voclosporina	Everolimo Sirolimo Tacrolimo	Ciclosporina	-

(continua)

(conclusão)

CLASSES TERAPÊUTICAS DE MEDICAMENTOS	NÃO UTILIZAR CONCOMITANTEMENTE AO NMV/r	SUSPENDER TEMPORARIAMENTE O MEDICAMENTO CONCOMITANTE E AVALIAR RISCO/BENEFÍCIO DO NMV/r	AJUSTAR A DOSE DO MEDICAMENTO CONCOMITANTE E MONITORAR AS REAÇÕES ADVERSAS DO NMV/r	CONTINUAR O MEDICAMENTO CONCOMITANTE E MONITORAR AS REAÇÕES ADVERSAS DO NMV/r
Medicamentos para hipertensão pulmonar**/ respiratórios/ Medicamentos para disfunção erétil**	Sildenafil* Tadalafila* Vardenafila*	Avanafila Salmeterol	Sildenafil** Tadalafila** Vardenafila** Riociguate	-
Medicamentos para Hiperplasia Prostática Benigna (HPB)	-	Alfuzosina Silodosina	Tansulosina	Doxazosina Terazosina
Variadas (medicamentos de diferentes classes terapêuticas)	Bosentana Agentes anticâncer Derivados de ergot (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) Lumacaftor/ivacaftor Erva de São João (Hypericum perforatum) Tolvaptano	Agentes anticâncer Colchicina Finerenona Flibanserina Naloxegol	Agentes anticâncer Darifenacina Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor Eluxadolina Ivacaftor Tezacaftor/ivacaftor	-

Fonte: National Institute of Health, 2021. (13)

A depender do surgimento de novas evidências científicas, as interações medicamentosas podem ser atualizadas. Orienta-se que os profissionais de saúde consultem o website e bula do medicamento para verificar as atualizações.

Após a análise dos dados do paciente e do medicamento, faz-se necessário que o clínico adote quatro possíveis intervenções em decorrência da interação medicamentosa:

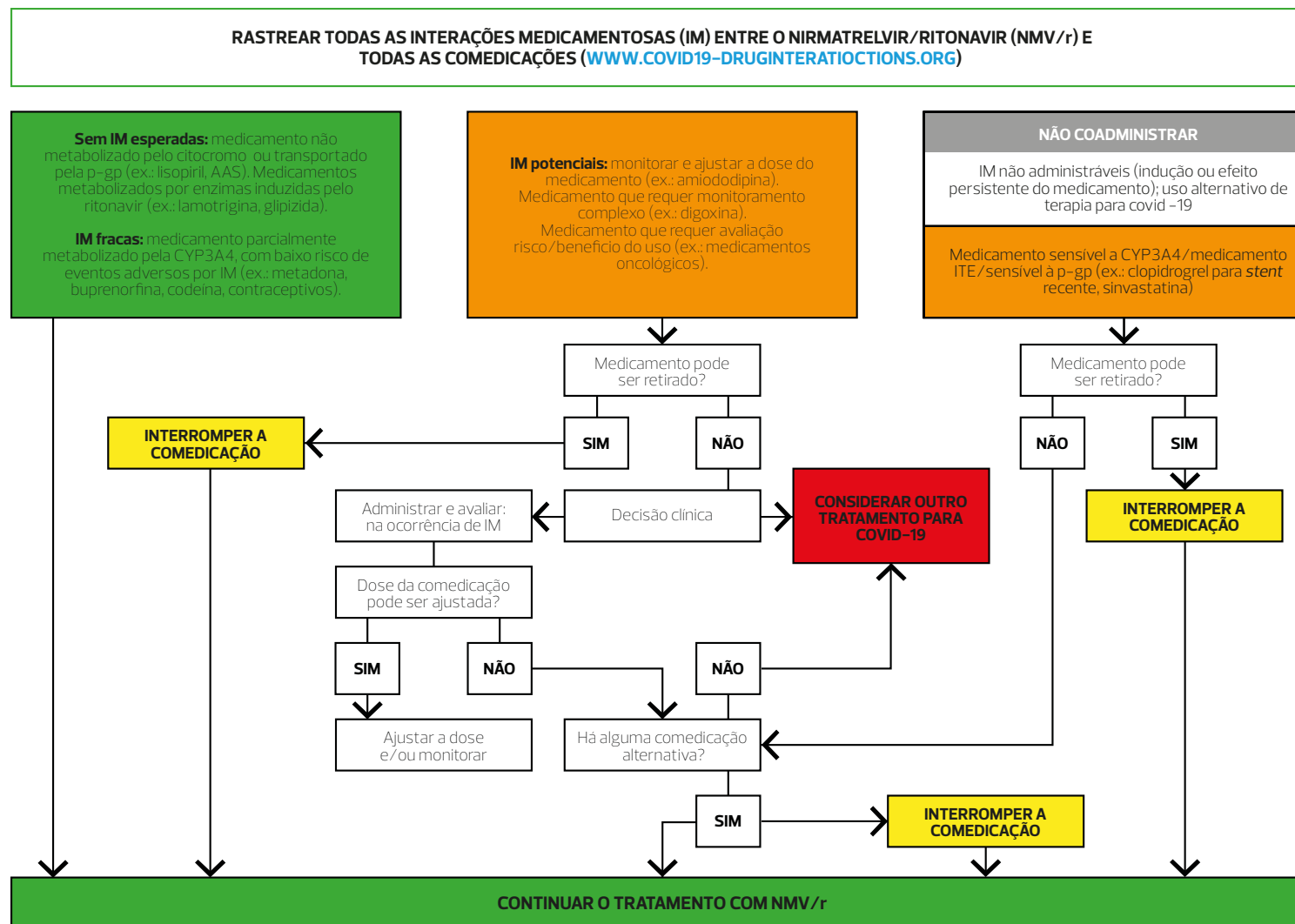
- Paralisação preventiva do outro medicamento (de uso contínuo);
- Monitoramento ou ajuste de doses dos medicamentos (de uso contínuo);
- Aconselhamento ao paciente, com retirada de medicamentos (de uso contínuo) com base nos sintomas (quando possível);
- Escolha de uma terapia alternativa para a covid-19.

A decisão a ser tomada irá depender da condição clínica do paciente, do risco de modificar o tratamento de uso contínuo e das comorbidades do paciente.

A Figura 3 apresenta um fluxo decisório em caso de terapias que possam promover interação medicamentosa.

Para medicamentos cujo uso concomitante com o NMV/r é totalmente contraindicado e que necessitam de suspensão temporária, deve-se avaliar o risco/benefício.

Figura 3 – Fluxograma para avaliar o gerenciamento de interações medicamentosas de NMV/r



Fonte: adaptado de Marzolini *et al.* (14).

Legenda: AAS = ácido acetilsalicílico; p-gp = p-glicoproteína; ITE = Índice Terapêutico Estreito.

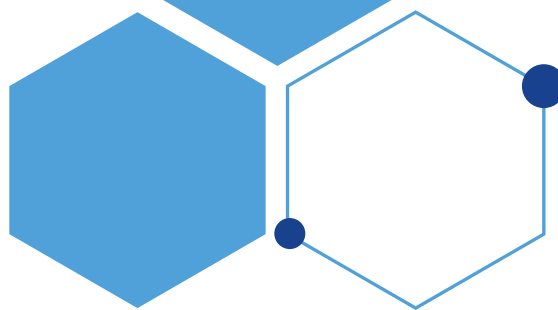
4.5 Prescrição do NMV/r

A prescrição de NMV/r para paciente com covid-19 e com alto risco de complicações deve ser realizada considerando parâmetros clínicos e a indicação ou contraindicação do medicamento. O Quadro 6 resume a indicação e posologia do NMV/r para pessoas vivendo com HIV e pacientes sem e com alteração renal e a contraindicação para insuficiência renal grave e insuficiência hepática, entre outros casos.

Quadro 6 – Indicação, contraindicação e posologia do NMV/r para adultos de alto risco não hospitalizados com covid-19 leve a moderada com HIV e demais condições

CONDIÇÃO/ CARACTERÍSTICAS DO PACIENTE	PARÂMETRO CLÍNICO DO PACIENTE	INDICAÇÃO/CONTRAINDICAÇÃO E POSOLOGIA DO MEDICAMENTO
Sem alteração renal (indicação geral)	TFGe \geq 60mL/min	Indicação de uso do NMV/r Utilizar conforme bula. Nirmatrelvir 300mg (2 comp.) com ritonavir 100mg (1 comp.), 2x ao dia, por 5 dias.
HIV	PVHIV que fazem tratamento com antirretrovirais (ARV) contendo ritonavir	Indicação de uso do NMV/r Utilizar conforme bula. Nirmatrelvir 300mg (2 comp.) com ritonavir 100mg (1 comp.), 2x ao dia, por 5 dias. Não é necessário realizar ajuste de dose para PVHIV que façam uso de ritonavir.
Alteração renal	Insuficiência renal moderada: TFGe \geq 30 a $<$ 60mL/min	Ajuste de dose do NMV/r Nirmatrelvir 150mg (1 comp.) com ritonavir 100mg (1 comp.), 2x ao dia, por 5 dias.
	Insuficiência renal grave: TFGe $<$ 30mL/min	Contraíndicado o uso do NMV/r
Insuficiência hepática	Child-Pugh classe C	Contraíndicado o uso do NMV/r
Peso	Menor ou igual a 40kg	Contraíndicado o uso do NMV/r
Idade	Menor de 18 anos de idade	Não recomendado o uso pela Anvisa
Gestação	Gestante	Não recomendado o uso pela Anvisa

Fonte: adaptado de National Institute of Health, 2021. (13)



5

ORIENTAÇÕES PARA DISPENSAÇÃO DO NMV/r

O nirmatrelvir/ritonavir será dispensado preferencialmente pelo farmacêutico, devendo-se informar ao usuário que o medicamento é de uso individual e exclusivo do paciente que passou por avaliação médica e que recebeu a prescrição.

Cabe ao farmacêutico ou profissional de saúde que fará a dispensação realizar as demais orientações quanto à posologia, modo de uso e interações, ou seja, informações quanto ao uso correto do medicamento.

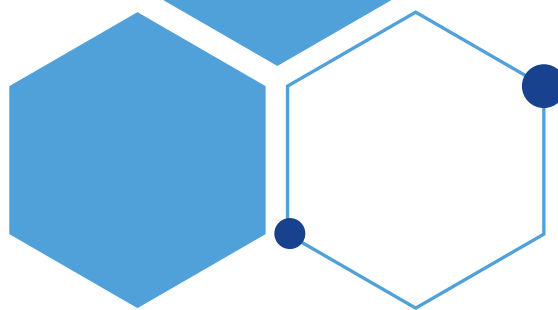
Diante da limitação de dados disponíveis, a incorporação do medicamento ao SUS ocorreu condicionalmente à reavaliação em até 12 meses após o início da dispensação. Dessa forma, a utilização do NMV/r deverá ser acompanhada do monitoramento de sua efetividade e segurança.

Após a avaliação do paciente, o clínico deverá preencher o Formulário de Prescrição – Nirmatrelvir/Ritonavir (Anexo) e entregá-lo ao usuário. De posse da prescrição médica contida no Formulário de Prescrição, o paciente deverá seguir o fluxo de dispensação do serviço de saúde. Para que os pacientes que utilizarem o NMV/r possam ser contatados para o acompanhamento dos resultados do tratamento, é necessário o seu consentimento expresso para a disponibilização dos seus dados pessoais, mediante assinatura do item 25, constante no Formulário de Prescrição – Nirmatrelvir/Ritonavir (Anexo).

Esse formulário contém dados da unidade de saúde prescritora, identificação do paciente, informações sobre os pré-requisitos para indicação do NMV/r, dados residenciais e de contato do paciente, critério utilizado para indicação do medicamento e dados do clínico prescritor (Anexo A).

O novo sistema e-SUS AF (Sistema Nacional de Gestão da Assistência Farmacêutica), será disponibilizado para realização da dispensação e gestão do medicamento. As principais informações constantes no Formulário de Prescrição deverão ser inseridas no sistema no momento da dispensação.

A associação NMV/r não deve ser utilizada por indivíduos sem a devida avaliação médica.



6

REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais frequentes (incidência $\geq 1\%$) foram disgeusia, diarreia, aumento do D-dímero e da alanina aminotransferase, diminuição da depuração renal da creatinina, dor de cabeça, hipertensão arterial, náusea e vômito, sendo que todas são consideradas não graves (graus 1 e 2) (19).

Caso ocorram eventos adversos em decorrência do medicamento, estes devem ser notificados no site da Anvisa (Vigimed), conforme as orientações disponíveis no endereço: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed>.



7

AVALIAÇÃO DO PACIENTE PÓS-TRATAMENTO

É importante que os pacientes que recebem o tratamento de NMV/r tenham consulta de retorno, seja presencial ou virtual, para avaliação clínica, o mais breve possível, após o final do tratamento.



8

MONITORAMENTO DE POSSÍVEL RECRUDESCIMENTO DE SINTOMAS APÓS USO DO NMV/r

Relatos de retorno dos sintomas gripais após o término de uso de NMV/r foram publicados na literatura (15). O ressurgimento dos sintomas variou de dois a sete dias após o término do tratamento, associado a nova positividade dos testes de SARS-CoV-2. Todos os casos de recrudescimento apresentaram sintomas leves e não necessitaram de hospitalização.

Não se sabe ainda o significado dessa manifestação, motivo pelo qual será realizado o monitoramento dos pacientes em tratamento para eventual detecção e acompanhamento dos casos (16, 17). Atualmente, não há evidências de que seja necessário tratamento adicional com NMV/r ou outras terapias anti-SARS-CoV-2 nos casos em que há recrudescimento dos sintomas após o término do uso do medicamento.



REFERÊNCIAS

- 1 PARKER, E. P. K. *et al.* Response to additional COVID-19 vaccine doses in people who are immunocompromised: a rapid review. **Lancet Glob. Health**, v. 10, n. 3, p. e326–e328, 2022. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00593-3.
- 2 BROCKMAN, M. A. *et al.* Reduced Magnitude and Durability of Humoral Immune Responses to COVID-19 mRNA Vaccines Among Older Adults. **J. Infect. Dis.**, v. 225, n. 7, p. 1129–1140, 2022. DOI: 10.1093/infdis/jiab592.
- 3 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Anvisa aprova uso emergencial do medicamento Paxlovid para Covid-19**. Brasília, DF: Anvisa, 30 mar. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-aprova-uso-emergencial-do-medicamento-paxlovid-para-covid-19>. Acesso em: 17 out. 2022.
- 4 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. **Portaria SCTIE/MS n.º 44, de 5 de maio de 2022**. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, o nirmatrelvir/ritonavir, com reavaliação em até 12 meses da disponibilização, para o tratamento da Covid-19 [...]. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: <https://brasilsus.com.br/wp-content/uploads/2022/05/portaria44.pdf>. Acesso em: 18 out. 2022.
- 5 COMISSAO NACIONAL DE INCORPORACAO DE TECNOLOGIAS NO SUS. **Relatório de recomendação n.º 727**. Nirmatrelvir/ritonavir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados e de alto risco. Brasília, DF: Conitec, 2022.
- 6 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela COVID-19**. 4. ed. Brasília, DF: MS, 2022.
- 7 BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Expansão da Testagem para COVID-19: PNE-Teste**. 2. ed. Brasília, DF: MS, 2022.
- 8 OWEN, D. R. *et al.* An oral SARS-CoV-2 M pro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. **Science**, v. 374, n. 6575, p. 1586–1593, 2021.
- 9 CHEN, J.; ZHAO, K. N.; CHEN, C. The role of CYP3A4 in the biotransformation of bile acids and therapeutic implication for cholestasis. **Ann. Transl. Med.**, v. 2, n. 1, p. 1–9, 2014.
- 10 BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19**. 2. ed. Brasília, DF: MS, 2022.
- 11 BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais**. 5. ed. Brasília, DF: MS, 2019.

- 12 BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para o diagnóstico das hepatites virais**. 2. ed. Brasília, DF: MS, 2018.
- 13 NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (Estados Unidos). **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Treatment Guidelines**. [S. l.]: NIH, 2022. Disponível em: <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>. Acesso em: 17 out. 2022.
- 14 MARZOLINI, C. *et al.* Prescribing Nirmatrelvir–Ritonavir: How to Recognize and Manage Drug–Drug Interactions. **Ann. Intern. Med.**, v. 175, n. 5, p. 744–746, 2022.
- 15 ANTONELLI, G. *et al.* Letter to the Editor Virological and clinical rebounds of COVID-19 soon after nirmatrelvir/ritonavir discontinuation. **Clin. Microbiol. Infect.**, 2022. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.06.029.
- 16 BOUCAU, J. *et al.* Characterization of virologic rebound following nirmatrelvir–ritonavir treatment for COVID-19. **Clin. Infect. Dis.**, 2022. DOI: 10.1093/cid/ciac512.
- 17 COULSON, J. M. *et al.* COVID-19 “Rebound” associated with nirmatrelvir/ritonavir pre-hospital therapy. **J. Infect.**, v. 85, n. 5, p. 436–480, 2022.
- 18 CHILD, C. G.; TURCOTTE, J. G. Surgery and portal hypertension. **Major Probl. Clin. Surg.**, v. 1, p. 1-85, 1964.
- 19 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Nota Técnica GVIMS/ GGTES/ANVISA N.º 05/2019**. Orientações gerais para a notificação de eventos adversos relacionados a assistência a saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-n-05-2019-gvims-ggtes-anvisa.pdf>. Acesso em: 17 out. 2022.



ANEXO – FORMULÁRIO DE PRESCRIÇÃO – NIRMATREVIR/ RITONAVIR

MINISTÉRIO DA SAÚDE

PRESCRIÇÃO DE TRATAMENTO COM NIRMATRELVIR/RITONAVIR – TRATAMENTO POR 5 (CINCO) DIAS

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Covid-19 confirmada E sintomática por 5 (cinco) dias ou menos (o dia de início dos sintomas é considerado o primeiro dia) E ≥ 65 anos OU ≥ 18 anos com imunossupressão (conforme relação no verso do formulário).

1. Data do preenchimento: / /

DADOS DA UNIDADE DE SAÚDE

2. UF: Município:

3. Unidade de saúde do SUS prescritora:

Código (CNES):

Telefone: ()

IDENTIFICAÇÃO E DEMAIS INFORMAÇÕES DO PACIENTE

4. Nome do paciente:

5. CPF:

6. Cartão Nacional de Saúde (CNS):

7. Data de nascimento: / /

8. Data de início dos sintomas: / /

9. Teste diagnóstico de covid-19: TR-Ag, RT-qPCR ou LAMP Positivo Negativo

10. Peso: kg (contraindicado para pacientes com peso inferior a 40kg)

11. Paciente é imunossuprimido: Sim Não

12. Paciente tem insuficiência hepática grave? Sim Não
 (NÃO é recomendado para pacientes com insuficiência hepática grave)

13. a) Paciente tem insuficiência renal, com TFG ≥ 30 a < 60 mL/min? Sim Não

Em pacientes com insuficiência renal moderada (TFG ≥ 30 a < 60 mL/min), a dose deve ser reduzida para 150mg de nirmatrelvir (metade da dose padrão) e 100mg de ritonavir, tomados em conjunto duas vezes/dia, durante 5 dias.

b) Paciente tem insuficiência renal grave, com TFG < 30 mL/min? Sim Não

Em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) ou que requerem diálise, o nirmatrelvir é contraindicado.

Esta prescrição deverá ser realizada após checar todos os medicamentos utilizados pelo paciente (Quadro 5 do guia para uso do NMV/r).

DADOS RESIDENCIAIS E DE CONTATO DO PACIENTE

14. CEP:

15. UF:

16. Município:

17. Bairro:

18. Logradouro (rua, avenida etc.):

19. N°:

20. Complemento (apto, casa etc.):

21. Telefone: ()

22. Zona: 1-Urbana 2-Rural 3-Periurbana 9-Ignorado

23. País (se residente fora do Brasil):

CRITÉRIO UTILIZADO PARA INDICAÇÃO DO TRATAMENTO*

24. Critérios utilizados para a indicação do tratamento com uso de NMV/r:

Grupo 1: indivíduos ≥ 18 anos com imunossupressão de alto grau ou indivíduos com idade ≥ 75 anos, independentemente de comorbidade

Grupo 2: indivíduos ≥ 65 anos, com pelo menos duas comorbidades

Grupo 3: indivíduos ≥ 65 anos, com apenas uma comorbidade

Grupo 4: indivíduos ≥ 65 anos, sem comorbidades

Grupo 5: indivíduos com imunossupressão de baixo grau, idade ≥ 18 anos

ATENÇÃO: indicar no verso da ficha o tipo de imunossupressão ou comorbidade apresentada pelo paciente.

25. O paciente autoriza o compartilhamento dos dados pessoais constantes neste Formulário de Prescrição entre órgãos do Ministério da Saúde e instituições de pesquisa para convite posterior, visando participar de estudo que avaliará os efeitos do medicamento nirmatrelvir /ritonavir para o tratamento da covid-19? Sim Não

Assinatura do paciente: _____

26. Caso não seja possível o contato direto com o paciente, quem poderia ser contatado?

27. Telefone do contato: ()

28. Observação:

29. Nome do médico prescritor:

30. Número do registro no CRM:

Fonte: Ministério da Saúde.

***CRITÉRIO UTILIZADO PARA INDICAÇÃO DO TRATAMENTO**

Indicar o tipo de imunossupressão apresentada pelo indivíduo:

Grupo 1: indivíduos ≥ 18 anos com imunossupressão de alto grau ou pessoas com idade ≥ 75 anos, independentemente de comorbidade

Imunodeficiência primária grave ou erros inatos da imunidade;

Transplantados de órgão sólido ou de células tronco hematopoiéticas (TCTH) em uso de drogas imunossupressoras;

Pessoas vivendo com HIV/aids com $CD4 < 200$ céls/mm³ (últimos 6 meses) ou ausência/abandono de tratamento;

Uso de corticoides em doses ≥ 20 mg/dia de prednisona ou equivalente, por um período ≥ 14 dias ou em pulsoterapia com metilprednisolona;

Insuficiência renal crônica não dialítica, com TFG ≥ 30 mL/min;

Doenças imunomediadas inflamatórias crônicas, autoimunes e autoinflamatórias em tratamento com medicamentos modificadores da resposta imune;

Pacientes oncológicos que realizaram tratamento quimioterápico ou radioterápico nos últimos 6 meses.

Grupo 2: indivíduos ≥ 65 anos, com pelo menos duas comorbidades

Grupo 3: indivíduos ≥ 65 anos, com apenas uma comorbidade

Grupos 2 e 3 – Relação de comorbidades Indicar a(s) comorbidade(s) apresentada(s) pelo indivíduo:		
	Diabetes <i>mellitus</i>	Qualquer indivíduo com diabetes.
	Pneumopatias crônicas graves	Indivíduos com pneumopatias graves, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose cística, fibroses pulmonares, pneumoconioses, displasia broncopulmonar e asma grave (uso recorrente de corticoides sistêmicos, ou internação prévia por crise asmática, ou uso de doses altas de corticoide inalatório e de um segundo medicamento de controle no ano anterior).
	Hipertensão Arterial Resistente (HAR)	Condição em que a pressão arterial (PA) permanece acima das metas recomendadas com o uso de três ou mais anti-hipertensivos de diferentes classes terapêuticas, em doses máximas preconizadas e toleradas, administradas com frequência, dosagem apropriada e comprovada adesão, ou PA controlada em uso de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos.
	Hipertensão arterial estágio 3	PA sistólica ≥ 180 mmHg e/ou diastólica ≥ 110 mmHg, independentemente da presença de lesão em órgão-alvo (LOA).
	Hipertensão arterial estágios 1 e 2 com lesão em órgão-alvo	PA sistólica entre 140 e 179 mmHg e/ou diastólica entre 90 e 109 mmHg na presença de LOA.
	Insuficiência cardíaca (IC)	IC com fração de ejeção reduzida, intermediária ou preservada; em estágios B, C ou D, independente de classe funcional da New York Heart Association (NYHA).
	<i>Cor pulmonale</i> e hipertensão pulmonar	<i>Cor pulmonale</i> crônico, hipertensão pulmonar primária ou secundária.
	Cardiopatia hipertensiva	Cardiopatia hipertensiva (hipertrofia ventricular esquerda ou dilatação, sobrecarga atrial e ventricular, disfunção diastólica e/ou sistólica, lesões em outros órgãos-alvo).
	Síndromes coronarianas	Síndromes coronarianas crônicas (<i>angina pectoris</i> estável, cardiopatia isquêmica, pós-infarto agudo do miocárdio, entre outras).
	Valvopatias	Lesões valvares com repercussão hemodinâmica ou sintomática ou com comprometimento miocárdico (estenose ou insuficiência aórtica; estenose ou insuficiência mitral; estenose ou insuficiência pulmonar; estenose ou insuficiência tricúspide, entre outras).
	Miocardiopatias e pericardiopatias	Miocardiopatias de quaisquer etiologias ou fenótipos; pericardite crônica; cardiopatia reumática.
	Doenças da aorta e dos grandes vasos; fístulas arteriovenosas	Aneurismas, dissecções, hematomas da aorta e demais grandes vasos.
	Arritmias cardíacas	Arritmias cardíacas com importância clínica e/ou cardiopatia associada (fibrilação e flutter atriais, entre outras).
	Cardiopatias congênitas no adulto	Cardiopatias congênitas com repercussão hemodinâmica; crises hipoxêmicas; insuficiência cardíaca; arritmias; comprometimento miocárdico.
	Próteses valvares e dispositivos cardíacos implantados	Portadores de próteses valvares biológicas ou mecânicas e dispositivos cardíacos implantados (marca-passos, cardioversores desfibriladores, resincronizadores, assistência circulatória de média e longa permanência).
	Doenças neurológicas crônicas	Doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral isquêmico ou hemorrágico, ataque isquêmico transitório, demência vascular); doenças neurológicas crônicas que impactem na função respiratória; indivíduos com paralisia cerebral, esclerose múltipla e condições similares; doenças hereditárias e degenerativas do sistema nervoso ou muscular; deficiência neurológica grave.
	Hemoglobinopatias graves	Doença falciforme e talassemia maior.
	Obesidade mórbida	Índice de massa corpórea (IMC) ≥ 40 .
	Síndrome de Down	Trissomia do cromossomo 21.
	Cirrose hepática	Cirrose hepática classes A e B no escore Child-Pugh.

Grupo 4: indivíduos ≥ 65 anos, sem comorbidades

Grupo 5: indivíduos com imunossupressão de baixo grau, idade ≥ 18 anos

SITUAÇÕES DE BAIXO GRAU DE IMUNOSSUPRESSÃO

Corticoide em doses menores que as definidas para alto grau por mais de 14 dias ou dias alternados.

Metotrexato em doses de 0,4mg/kg/semana.

Azatioprina ≤ 3 mg/kg/dia.

6-mercaptopurina $\leq 1,5$ mg/kg/dia.



Conte-nos o que pensa sobre esta publicação.
[Clique aqui](#) e responda a pesquisa.

DISQUE SAÚDE 136

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsms.saude.gov.br



MINISTÉRIO DA
SAÚDE





Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Gabinete
Coordenação de Gestão Técnica e Administrativa

DESPACHO

SCTIE/COGAD/SCTIE/GAB/SCTIE/MS

Brasília, 19 de dezembro de 2022.

URGENTE

Referência Sei: 0030860647.

Proveniência: Deputada Federal Rejane Dias.

Assunto: Requerimento de Informação nº 727/2022, por meio do qual requisita informações sobre a incorporação, pelo SUS, de novos tratamentos da covid-19.

Ciente do teor da Nota Técnica nº 485/2022-CITEC/DGITS/SCTIE/MS (0030860647), elaborado no âmbito do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS), que trata de manifestação acerca do o fornecimento de tratamentos para enfrentamento da Covid-19 no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Restitua-se à Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares (ASPAR), para análise e providências pertinentes.

SANDRA DE CASTRO BARROS

Secretária de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Sandra de Castro Barros, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**, em 21/12/2022, às 18:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0030911854** e o código CRC **B1E31C79**.

Referência: Processo nº 25000.165039/2022-16

SEI nº 0030911854



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Gabinete
Coordenação de Gestão Técnica e Administrativa

DESPACHO

SCTIE/COGAD/SCTIE/GAB/SCTIE/MS

Brasília, 13 de janeiro de 2023.

URGENTE

Referência

Sei: 0031285968, 0031286363, 0031286393, 0031286449, 0031286476, 0031286499 e 0031286226.

□

Proveniência: Câmara dos Deputados. Deputada Rejane Dias.

Assunto: Requerimento de Informação nº 727/2022, por meio do qual requisita informações sobre a incorporação, pelo SUS, de novos tratamentos para a Covid-19.

1. Ciente do teor do Despacho CGAFME (0031285968) e da Nota Técnica nº 6/2023-CITEC/DGITS/SCTIE/MS (0031286226), elaborados no âmbito das áreas técnicas desta Secretaria, acerca do Requerimento de Informação nº 727/2022, o qual requisita informações sobre a incorporação, pelo SUS, de novos tratamentos para a Covid-19.
2. Ressalta-se a sugestão de encaminhamento à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), para conhecimento e manifestação no âmbito de suas competências.
3. Restitua-se à **Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares (ASPAR)**, para análise e providências pertinentes.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Augusto Grabois Gadelha, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**, em 13/01/2023, às 16:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0031326555** e o código CRC **DBFCED8A**.

Referência: Processo nº 25000.165039/2022-16

SEI nº 0031326555



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos

DESPACHO

CGAFME/DAF/SCTIE/MS

Brasília, 11 de janeiro de 2023.

NUP: 25000.165039/2022-16

INTERESSADO: Senhora Deputada Federal Rejane Dias (PT/PI).

ASSUNTO: Solicita complementação de informações na Nota Técnica n.º 485/2022 - CITEC/DGITS/SCTIE/MS - em resposta ao Requerimento de Informação n.º 727/2022, que requisita informações sobre a incorporação, pelo SUS, de novos tratamentos da covid-19.

1. Cuida-se do Despacho COGAD/GAB/SCTIE/MS (0031273780), que **solicita complementação de informações na Nota Técnica n.º 485/2022 - CITEC/DGITS/SCTIE/MS - em resposta ao Requerimento de Informação n.º 727/2022** (0030589494), proveniente da Senhora Deputada Federal Rejane Dias (PT/PI), que requisita informações sobre a incorporação, pelo SUS, de novos tratamentos da covid-19.

2. A Coordenação de Incorporação de Tecnologias (CITEC/DGITS/SCTIE/MS) apresentou informações sobre as tecnologias em saúde avaliadas ou em avaliação pela Conitec para prevenção e tratamento da Covid-19 por meio da Nota Técnica Nº 485/2022-CITEC/DGITS/SCTIE/MS (0030860647) e as atualizou por meio da Nota Técnica Nº 6/2023-CITEC/DGITS/SCTIE/MS (0031286226).

3. Conforme sugerido nas referidas Notas Técnicas, com relação à oferta de medicamentos no SUS, este Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) encaminha informações complementares.

4. Preliminarmente, informa-se que a disponibilidade ambulatorial de medicamentos por meio da Assistência Farmacêutica no SUS ocorre através dos Componentes Básico, Estratégico e Especializado. Sendo os tratamentos para doenças e agravos de perfil endêmico, com importância epidemiológica, disponibilizados por meio do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica – CESAF.

5. Os medicamentos e insumos do CESAF são de aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde e distribuídos aos Estados e Distrito Federal, de acordo com a necessidade informada pelas respectivas Secretarias Estaduais de Saúde, conforme artigo 8º da Portaria nº 4.114/2021:

"Art. 8º O financiamento do elenco de medicamentos e insumos deverá ser realizado pelo Ministério da Saúde, por meio do CESAF.

Parágrafo único. O elenco de medicamentos e insumos que integram o CESAF está descrito na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). O financiamento e a aquisição desse elenco são realizados de forma centralizada pelo Ministério da Saúde."

6. O elenco de medicamentos e insumos ofertados por meio deste Componente consta no ANEXO II da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), e encontra-se disponível no endereço eletrônico: [https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/20210367-
rename-2022_final.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/20210367-rename-2022_final.pdf).

7. Em relação às incorporações, pelo SUS, de novos tratamentos da Covid-19, cabe à esta Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos (CGAFME/DAF) se manifestar quanto ao medicamento Nirmatrelvir 150mg + Ritonavir 100mg.

8. Informamos que o medicamento **Nirmatrelvir 150mg + Ritonavir 100mg** foi incorporado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados e de alto risco, conforme Relatório Técnico nº 727 disponível em [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/Relatorio_nirmatrelvir-
ritonavir_Covid-19.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/Relatorio_nirmatrelvir-ritonavir_Covid-19.pdf).

9. A incorporação foi realizada por meio Portaria SCTIE/MS Nº 44/2022, publicada em 06/05/2022 com prazo de cento e oitenta (180) dias para efetivar a oferta ao Sistema Único de Saúde (SUS).

10. Esclarecemos que esta Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos (CGAFME/DAF) já realizou a primeira aquisição, no quantitativo de 100.000 tratamentos do medicamento Nirmatrelvir 150mg + Ritonavir 100mg, para atendimentos à paciente com COVID-19.

11. Assim, o Ministério da Saúde recebeu a primeira parcela do medicamento Nirmatrelvir 150mg + Ritonavir 100mg e a distribuição foi iniciada em 24 de outubro de 2022 para todos as Secretarias de Saúde dos Estados e do Distrito Federal. Na sequência foram atendidas todas as solicitações de pautas complementares enviadas pelos Estados. Está previsto o recebimento, pelo Ministério da Saúde, da segunda parcela do medicamento, no final mês de janeiro de 2023.

12. Diante do exposto, conclui-se que em relação ao medicamento Nirmatrelvir 150mg + Ritonavir 100mg, para atendimentos à paciente com COVID-19, não ocorreu atraso no processo aquisitivo ou na distribuição à rede do Sistema Único de Saúde, que se encontra abastecida.

13. Para os demais medicamentos incorporados no SUS para tratamento de covid-19, citados na NOTA TÉCNICA Nº 485/2022-CITEC/DGITS/SCTIE/MS (0030860647), vale destacar que baricitinibe e tocilizumabe são de uso hospitalar, e seguem as regras de execução e financiamento da Atenção Especializada à Saúde, o que extrapola as responsabilidades de aquisição e/ou financiamento do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE).

14. Contudo, quando da incorporação do medicamento baricitinibe, com o objetivo de promover celeridade no acesso dos pacientes, o Ministério da Saúde disponibilizou, por meio de doação, 10.000 tratamentos (140.000 comprimidos) às Secretarias Estaduais de Saúde (SES) para atendimento preferencialmente aos hospitais que atendem a rede de saúde do SUS. A estratégia de distribuição e os critérios utilizados foram aprovados pelo Conass e Conasems e foram efetivamente distribuídos 137.670 comprimidos, para as 27 Unidades da Federação.

15. Sendo o que cabe à esta Coordenação-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos (CGAFME/DAF), **encaminha-se à COGAD/GAB/SCTIE** para conhecimento e providências necessárias.

Atenciosamente,

(Assinado eletronicamente)

Coordenador-Substituto de Assistência Farmacêutica e Medicamentos
Estratégicos



Documento assinado eletronicamente por **Sérgio Luis da Conceição, Coordenador(a)-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos substituto(a)**, em 13/01/2023, às 11:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0031285968** e o código CRC **8C507DB4**.

Referência: Processo nº 25000.165039/2022-16

SEI nº 0031285968



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
Coordenação de Incorporação de Tecnologias

NOTA TÉCNICA Nº 485/2022-CITEC/DGITS/SCTIE/MS

ASSUNTO: ***Requerimento de Informação nº 727/2022*** – Requer informações sobre o fornecimento de tratamentos para enfrentamento da Covid-19 no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

INTERESSADO: Câmara dos Deputados – Gabinete da Deputada Rejane Dias.

NUP: 25000.165039/2022-16.

I. OBJETIVO

Esta Nota Técnica tem por objetivo apresentar informações acerca das avaliações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec para enfrentamento da Covid-19 no âmbito do SUS.

II. DOS FATOS

Trata-se do Requerimento de Informação nº 727/2022 ([0030589494](#)), de 1º de dezembro de 2022, o qual requer:

"[...] esclarecer esta Casa sobre a demora na disponibilização, pelo Sistema Único de Saúde, de medicações terapêuticas e estratégias preventivas contra a infecção pelo SARS-COV-2, incluindo algumas já aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)."

Os autos foram encaminhados ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS/SCTIE/MS, tendo em vista sua competência em atuar como Secretaria-Executiva da Conitec - SE/Conitec^[1].

Conforme estabelece o art. 19-Q, da Lei nº 8.080/1990^[2], a Conitec tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

III. ANÁLISE

Abaixo serão trazidas informações sucintas sobre as tecnologias em saúde avaliadas ou em avaliação pela Conitec para prevenção e tratamento da Covid-19.

- **Vacinas da Fiocruz** [Vacina Covid-19 (recombinante)] e da **Pfizer/Wyeth** [Vacina Covid-19] para prevenção da Covid-19.

Conforme Relatório de Recomendação nº 634^[3], a Conitec avaliou a incorporação ao SUS da Vacina da Fiocruz [ChAdOx-1 (Vacina Covid-19 (recombinante))] e da Pfizer/Wyeth [BNT162b2 (Vacina Covid-19)] para prevenção da Covid-19. Durante a 98ª Reunião Ordinária^[4], no dia 10/06/2021, os membros presentes deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação das citadas vacinas para prevenção da Covid-19. O Ministro da Saúde tornou pública a decisão de incorporação por meio da Portaria GM/MS nº 1.446^[5], de 29/06/2021.

- **Oxigenação Extracorpórea** - ECMO para suporte de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecções virais, refratária à ventilação mecânica convencional.

Conforme Relatório de Recomendação nº 636^[6], o Plenário, durante a 98ª Reunião Ordinária^[4], avaliou a incorporação ao SUS da ECMO. Os membros presentes deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação da ECMO ao SUS. Para tomar essa decisão, os membros presentes da Conitec consideraram *"que apesar dos benefícios do tratamento, há uma grande dificuldade de ampliação e cobertura de tratamento para todos os pacientes que porventura iriam necessitar da terapia, e que seria inviável a criação de novos centros no contexto atual."* O Ministro da Saúde tornou pública a decisão de não incorporar a tecnologia por meio da Portaria GM/MS nº 1.327^[7], de 23/06/2021.

- **Casirivimabe/imdevimabe**

Conforme Relatório de Recomendação nº 635^[8], a Conitec avaliou a tecnologia casirivimabe/imdevimabe para pacientes de alto risco infectados por SARS-CoV-2 para incorporação ao SUS. Os membros presentes na 98ª Reunião Ordinária^[4] deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do composto de anticorpos monoclonais casirivimabe/imdevimabe, pois consideraram *"a vacinação de indivíduos com fatores de risco já praticamente concluída, a estreita janela de oportunidade para utilização do medicamento que afeta também a capacidade de distribuição, e a incerteza da evidência com alto risco de viés."* Por meio da Portaria GM/MS nº 1.537^[9], de 07/06/2021, o Ministro da Saúde tornou pública a decisão de não incorporar o casirivimabe/imdevimabe para pacientes de alto risco infectados por SARS-CoV-2, no âmbito do SUS.

Conforme Relatório de Recomendação nº 685^[10], foi realizada uma segunda avaliação emergencial da incorporação do casirivimabe/imdevimabe para pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 não hospitalizados de alto risco para complicações no SUS, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE/MS, por solicitação do Grupo Elaborador das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19. Na 7ª Reunião Extraordinária^[11], ocorrida no dia 07/12/2021, o Plenário deliberou, por maioria simples, recomendar a não incorporação do coquetel de anticorpos monoclonais casirivimabe/imdevimabe para o tratamento de pacientes com Covid-19 leve à moderada, não hospitalizados que apresentam alto risco para agravamento da doença. Discutiu-se *"a falta de novas evidências que modificassem o cenário avaliado previamente, a dificuldade logística da implementação do medicamento frente a rede pública do Brasil, pois ele seria infundido em unidade de saúde em uma curta janela de oportunidade e a imprevisibilidade do"*

cenário com a entrada da nova variante Ômicron do SARS-CoV-2, já que não há relatos sobre eficácia sobre essa cepa.". O Secretário da SCTIE/MS acatou a recomendação Plenário, conforme Portaria SCTIE/MS nº 77^[12], de 31/12/2021.

- **Rendesivir** para tratamento de pacientes com Covid-19 hospitalizados com pneumonia e necessidade de suplementação de oxigênio

A empresa Gilead protocolou pedido de incorporação ao SUS do medicamento rendesivir para tratamento da Covid-19 em adultos e adolescentes (com idade igual ou superior a 12 anos e com peso corporal de, pelo menos, 40kg). Conforme Relatório de Recomendação nº 655^[13], os membros do Plenário, na 100ª Reunião Ordinária^[14], no dia 05/08/2021, recomendaram, por unanimidade, a não incorporação do rendesivir. O Plenário entendeu que *"a evidência disponível sobre a tecnologia em avaliação foi baseada em estudos adaptativos heterogêneos, com importantes limitações metodológicas, que podem se traduzir em resultados devido ao acaso. Além disso, o perfil de segurança do rendesivir, quando comparado aos medicamentos de cuidado padrão, mostra que o medicamento está associado a um risco aumentado de bradicardia em pacientes diagnosticados com Covid-19."* O Secretário da SCTIE/MS acatou a recomendação e tomou pública a decisão de não incorporar, no âmbito do SUS, o rendesivir, conforme Portaria SCTIE/MS nº 60^[15], de 07/09/2021.

- **Banlanivimabe/etesevimabe** para tratamento de pacientes adultos de alto risco infectados por SARS-CoV-2

O Ministro da Saúde solicitou à Conitec a análise da incorporação, ao SUS, da associação medicamentosa banlanivimabe/etesevimabe. Conforme Relatório de Recomendação nº 656^[16], os membros do Plenário na 100ª Reunião Ordinária^[14] da Comissão, no dia 05/08/2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação de banlanivimabe/etesevimabe ao SUS, pois consideraram que a recomendação *"foi justificada pelo risco de resistência às cepas Gama (mais prevalente) e Delta (emergente), incerteza quanto aos dados não publicados do estudo BLAZE-1 e importantes limitações observadas nos dados publicados que foram analisados, e ainda, pela curta janela entre o início dos sintomas e a realização de infusão do medicamento, o que representa problema logístico para implementação do medicamento na prática clínica"*. O Ministro da Saúde tornou pública a decisão de não incorporar a associação banlanivimabe/etesevimabe, no âmbito do SUS, conforme Portaria GM/MS nº 2.196^[17], de 30/08/2021.

- **Baricitinibe** para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.

A empresa Elli Lilly do Brasil Ltda protocolou pedido de incorporação ao SUS do medicamento baricitinibe, em janeiro de 2022, e conforme Relatório de Recomendação nº 723^[18], os membros do Plenário na 8ª Reunião Extraordinária^[19] da Conitec deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação do baricitinibe no SUS para tratamento de adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva. A Secretária da SCTIE/MS acatou a recomendação e a tornou pública por meio da Portaria SCTIE/MS nº 34^[20], de 31/03/2022.

- **Nirmatrelvir/ritonavir:** para o tratamento da Covid-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para Covid-19 grave.

A Secretaria Executiva do Ministério da Saúde protocolou pedido de incorporação ao SUS da associação medicamentosa nirmatrelvir/ritonavir, em abril de 2022, e conforme Relatório de Recomendação nº 727^[21], os membros do Plenário, na 108ª Reunião Ordinária^[22] da Conitec, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação de nirmatrelvir/ritonavir, com reavaliação em até 12 meses da disponibilização, para o tratamento de Covid-19 nos seguintes grupos de pacientes com sintomas leves a moderados, que não requerem oxigênio suplementar, independentemente do status vacinal: a) imunocomprometidos com idade ≥ 18 anos (segundo os critérios utilizados para priorização da vacinação para Covid-19); b) com idade ≥ 65 anos. A Secretária da SCTIE/MS acatou a recomendação e tornou pública a decisão de incorporar, no âmbito do SUS, o nirmatrelvir/ritonavir, conforme Portaria SCTIE/MS nº 44^[23], de 05/05/2022.

- **Molnupiravir** para tratamento de pacientes com Covid-19 leve à moderada, não hospitalizados, que não requerem oxigenação suplementar e que apresentam alto risco para agravamento da doença.

A Secretaria Executiva do Ministério da Saúde protocolou pedido de incorporação ao SUS do medicamento molnupiravir. Os membros do Plenário presentes na 111ª Reunião Ordinária^[24], no dia 04/08/2022, recomendaram, por maioria simples, a não incorporação da tecnologia. Pontuou-se *"que existe incerteza quanto ao potencial benefício do medicamento. Além disso, os dados sobre o efeito mutagênico do molnupiravir em células humanas ainda são escassos de forma que a segurança de seu uso ainda é incerta."*^[25]. A Secretária da SCTIE/MS acatou a recomendação e a tornou pública por meio da Portaria SCTIE/MS nº 102^[26], de 09/09/2022.

- **Cilgavimabe/tixagevimabe** para profilaxia pré-exposição à Covid-19 de pacientes com risco aumentado de resposta inadequada a vacinação.

A Secretaria Executiva do Ministério da Saúde protocolou pedido de incorporação ao SUS da associação medicamentosa cilgavimabe/tixagevimabe. Os membros do Plenário presentes na 10ª Reunião Extraordinária^[27], no dia 17/08/2022, recomendaram, por unanimidade, a não incorporação ao SUS do medicamento. Considerou-se *"a incerteza da evidência clínica e a possibilidade de custos elevados na avaliação de diferentes cenários na avaliação de custo-efetividade e na avaliação de impacto orçamentário."*. O Relatório de Recomendação nº 764^[28] foi enviado à Secretária da SCTIE/MS, que acatou a recomendação de não incorporação por meio da Portaria SCTIE/MS nº 115^[29], de 28/09/2022.

- **Tocilizumabe** para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados.

O Ministro da Saúde solicitou à Conitec a análise da incorporação, ao SUS, do medicamento tocilizumabe. Conforme Relatório de Recomendação nº 765^[30], os membros do Plenário presentes na 10ª Reunião Extraordinária^[27], no dia 17/08/2022, recomendaram, por unanimidade, a incorporação ao SUS da tecnologia. A Secretária da SCTIE/MS acatou a recomendação da Comissão e publicou a decisão de incorporação, nos termos da Portaria SCTIE/MS nº 101^[31], de 09/09/2022.

- **Vacina Covid-19 (recombinante)** para imunização ativa para prevenir a Covid-19 causada por SARS-CoV-2 em pessoas com 18 anos de idade ou mais.

A Secretaria Executiva do Ministério da Saúde protocolou pedido de incorporação

ao SUS da vacina. A demanda está com a área técnica para elaboração de Relatório Técnico. O Relatório Técnico elaborado será apresentado à Comissão para análise e deliberação preliminar. Após a recomendação inicial do Plenário, o tema será disponibilizado para consulta pública por 20 dias, momento em que poderá receber contribuições da sociedade. Excepcionalmente, esse prazo pode ser reduzido para 10 dias em situações de urgência. As contribuições serão compiladas e analisadas por equipe técnica e o tema retornará ao Plenário que, após avaliar as contribuições, emitirá a recomendação final. Ato contínuo, será encaminhado o relatório com a recomendação da Conitec à Secretária da SCTIE/MS para decisão final e pode ser precedida por audiência pública, se a relevância da matéria justificar o evento. Ao final, publica-se a decisão no Diário Oficial da União - DOU.

- **Vacina Pfizer/BioNTech** para a imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19.

A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde - SVS/MS protocolou pedido de incorporação ao SUS da vacina Pfizer/BioNTech para crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos. O tema foi pautado inicialmente na 12ª Reunião Extraordinária^[32], ocorrida em 29/11/2022, e recebeu recomendação favorável para incorporação. O tema esteve disponível para manifestação da sociedade por meio da Consulta Pública - CP nº 85^[33], no período de 06 a 15/12/2022. As contribuições serão organizadas e a matéria retornará para avaliação destas pela Conitec, que emitirá recomendação final. Há previsão do tema ser pautado em reunião extraordinária, a ocorrer no dia 21 de dezembro de 2022. Em sequência e em consonância com o rito disposto na Lei nº 8.080/1990^[2] e no Decreto nº 7.646/2011^[34], os autos são encaminhados para decisão da Secretária SCTIE/MS, que pode convocar audiência pública. A decisão é publicada no DOU.

Registra-se que a legislação brasileira prevê que para a comercialização de medicamentos no país é preciso o registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa e que haja regulação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED. A empresa Pfizer não havia solicitado preço junto à Câmara. Assim, para dar prosseguimento à demanda, a Consultoria Jurídica junto ao Ministério da Saúde - CONJUR/MS foi instada e se manifestou recomendando que em caso de incorporação sem que o preço estivesse regulado pela CMED, esta seja provisória e restrita à esfera federal, utilizando como parâmetro o preço contratual.

Tão logo a empresa regularize a situação e haja definição do preço CMED, o tema deverá voltar à pauta da Conitec para nova avaliação econômica e recomendação definitiva.

Para mais informações sobre o fornecimento das tecnologias incorporadas, sugere-se o envio do expediente ao Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE/MS e à SVS/MS, para ciência e manifestação no que entenderem pertinente.

As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 - Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso estão em atualização, para inclusão dos medicamentos baricitinibe e tocilizumabe. O documento foi atualizado a partir de evidências científicas diretas e indiretas, e diretrizes nacionais e internacionais sobre o tema, contextualizadas pela experiência clínica dos especialistas envolvidos. A apreciação inicial ocorreu durante a 115ª Reunião Ordinária^[35] da Comissão, no dia 1º de dezembro de 2022, momento em que os membros presentes recomendaram o encaminhamento à CP com parecer

favorável ao texto atualizado. A CP nº 86^[36] esteve disponível para manifestação da sociedade no período de 06 a 15/12/2022. As contribuições serão organizadas e a matéria retornará para avaliação destas pela Conitec, que emitirá recomendação final. Há previsão do tema ser pautado em reunião extraordinária, a ocorrer no dia 21 de dezembro de 2022. O processo seguirá o rito disposto na Lei nº 8.080/1990^[2] e no Decreto nº 7.646/2011^[34].

IV. DA DISPONIBILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES NA INTERNET

As avaliações da Conitec referente à Covid-19 podem ser visualizadas no endereço: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/tecnologias-e-diretrizes-para-tratamento-e-prevencao-da-covid-19>

As demandas, as consultas públicas e deliberações de matérias submetidas à apreciação da Conitec, bem como os relatórios técnicos e as decisões sobre incorporação de tecnologias ao SUS, podem ser acompanhados por meio de acesso ao endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

V. CONCLUSÕES

Com base no apresentado nos itens anteriores, conclui-se:

1. no item III foram apresentadas as tecnologias avaliadas pela Conitec para tratamento e prevenção da Covid-19; e
2. sugere-se o envio do expediente ao DAF/SCTIE/MS e à SVS/MS, para ciência e manifestação no que entenderem pertinente.

ANDREA BRÍGIDA DE SOUZA
Coordenadora
CITEC/DGITS/SCTIE/MS

LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN
Diretora Substituta
DGITS/SCTIE/MS

[1] Conforme dispõe o parágrafo único do art. 13 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017, a SE/Conitec é exercida pelo DGITS/SCTIE/MS.

[2] http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm

[3] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210630_relatorio_634_vacinas_covid-19_final.pdf

[4] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2021/20210805_ata_98_reuniao_conitec.pdf

[5] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2021/20210630_portaria_gm-ms_1446.pdf

[6] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210625_relatorio_oxigenacaoextracorp_insufresgrave_cp_38_final.pdf

[7] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2021/20210625_portaria_gm-ms_n1327.pdf

[8] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210712_relatorio_635_regn-cov2_covid-

[19_p1537.pdf](#)

- [9] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2021/20210712_portaria_gm_1537.pdf
- [10] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20220103_relatorio_685_covid-19.pdf
- [11] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2021/ata_7reuniaoextraordinaria.pdf
- [12] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2021/20220103_portaria_77.pdf
- [13] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210909_relatorio_rendesivir_covid-19_655_2021_final.pdf
- [14] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2021/20210903_ata_100_reuniao_conitec.pdf
- [15] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2021/20210909_portaria_60.pdf
- [16] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210831_relatorio_656_banlanivimabe-etesevimabe_covid-19.pdf
- [17] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2021/20210831_portaria_2196.pdf
- [18] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220401_relatorio_723_baricitinibe_covid-19_final.pdf
- [19] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2022/ata_8reuniaoextraordinaria.pdf
- [20] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20220401_portaria_34.pdf
- [21] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/relatorio_nirmatrelvir-ritonavir_covid-19.pdf
- [22] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2022/20220627_ata_108_reuniao_conitec.pdf
- [23] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20220506_portaria_44.pdf
- [24] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2022/20220912_ata_111_reuniao_conitec.pdf
- [25] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220912_relatorio_763_molnupiravir_covid-19.pdf
- [26] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20220912_portaria_102.pdf
- [27] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2022/Ata10ReuniaoExtraordinariadaPlenariadaConitec_SITE.pdf
- [28] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220929_Relatorio_764_Evusheld_COVID_Final.pdf
- [29] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/copy_of_20220929_Portaria_115.pdf
- [30] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220912_relatorio_765_tocilizumab_covid.pdf
- [31] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20220912_portaria_101.pdf
- [32] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2022/20221128_pauta_12_reuniao_extraordinaria.pdf
- [33] <https://www.gov.br/conitec/pt->

br/midias/consultas/2022/20221205_publicacao_dou_cp_85.pdf

[34] http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2011-2014/2011/decreto/d7646.htm

[35] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2022/20221128_pauta_115_reuniao_ordinaria.pdf

[36] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/2022/20221205_publicacao_dou_cp_86.pdf



Documento assinado eletronicamente por **Luciene Fontes Schluckebier Bonan, Diretor(a) do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde substituto(a)**, em 19/12/2022, às 17:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andrea Brigida de Souza, Coordenador(a) de Incorporação de Tecnologias**, em 19/12/2022, às 17:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0030860647** e o código CRC **55A9DE79**.

Referência: Processo nº 25000.165039/2022-16

SEI nº 0030860647

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
Coordenação de Incorporação de Tecnologias

NOTA TÉCNICA Nº 6/2023-CITEC/DGITS/SCTIE/MS

ASSUNTO: *Requerimento de Informação nº 727/2022* – Requer informações sobre o fornecimento de tratamentos para enfrentamento da Covid-19 no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

NUP: 25000.165039/2022-16.

INTERESSADO: Câmara dos Deputados – Gabinete da Deputada Rejane Dias.

I. OBJETIVO

Esta Nota Técnica tem por objetivo atualizar informações acerca das avaliações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec para enfrentamento da Covid-19 no âmbito do SUS.

II. DOS FATOS

Trata-se do Despacho COGAD/SCTIE (0031273780), de 11/01/2023, que solicita complementação de informações da Nota Técnica nº 485/2022 - CITEC/DGITS/SCTIE/MS (0030860647) elaborada em resposta ao Requerimento de Informação nº 727/2022 (0030589494), o qual requisitou esclarecimentos sobre a incorporação, pelo SUS, de novos tratamentos da Covid-19.

O assunto foi encaminhado ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), tendo em vista sua competência em atuar como Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (SE/Conitec)^[1].

III. DA ANÁLISE

Em atualização à Nota Técnica nº 485/2022-CITEC/DGITS/SCTIE/MS (0030860647), informa-se que a vacina Pfizer/BioNTech para crianças na faixa

etária de 6 meses a 5 anos incompletos retornou à Conitec na 13ª Reunião Extraordinária^[4], em 21 de dezembro de 2022, para que o Comitê de Medicamentos analisasse as contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 85^[5], que esteve disponível de 06 a 15 de dezembro de 2022. Após avaliação, os membros deliberaram por maioria simples recomendar a incorporação da tecnologia para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU (0031286449) da Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização, no SUS.

A Secretária de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS) ratificou a recomendação da Comissão e tornou pública a decisão de incorporação por meio da Portaria SCTIE/MS nº 181^[6] (0031286393), de 28 de dezembro de 2022. Para informações sobre o fornecimento da vacina, sugere-se o envio do expediente à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS).

Durante a 13ª Reunião Extraordinária^[4], reuniu-se, também, o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para análise das contribuições recebidas na CP nº 86^[7], que esteve disponível de 06 a 15 de dezembro de 2022. Após avaliação, os membros deliberaram por unanimidade recomendar a atualização das Diretrizes, conforme Relatório de Recomendação nº 798^[8] (0031286476).

A Secretária da SCTIE/MS ratificou a recomendação da Comissão e tornou pública a decisão de atualizar as Diretrizes por meio da Portaria SCTIE/MS nº 180^[9] (0031286499), de 28 de dezembro de 2022. Para informações sobre a oferta do tocilizumabe e baricitinibe, preconizados nas Diretrizes, sugere-se o envio dos autos ao Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS).

IV. CONCLUSÕES

Com base no apresentado nos itens anteriores, conclui-se que a Conitec avaliou e recomendou a incorporação ao SUS da vacina Pfizer/BioNTech para a imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19 e a atualização das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 - Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso.

Sugere-se o envio do expediente ao DAF/SCTIE/MS e à SVS/MS para informações referentes à oferta do tocilizumabe, baricitinibe e vacina.

MARTA DA CUNHA LOBO SOUTO MAIOR

Coordenadora-Geral Substituta
CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

PRISCILA GEBRIM LOULY
Coordenadora-Geral
CGATS/DGITS/SCTIE/MS

[1] Conforme dispõe o art. 13 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017 a SE/Conitec é exercida pelo DGITS/SCTIE/MS.

[2] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221229_relatorio_vacinacovid_pfizer_6m-5anos_797_2022.pdf

[3] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2022/20221128_pauta_12_reuniao_extraordinaria.pdf

[4] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2022/20221219_pauta_13_reuniao_extraordinaria.pdf

[5] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/2022/20221205_publicacao_dou_cp_85.pdf

[6] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20221229_portaria_sctie_ms_n181.pdf

[7] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/2022/20221205_publicacao_dou_cp_86.pdf

[8] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221229_relatorio_db_-_tratamentohospitalarmedicamentosocovid-19_798_final.pdf

[9] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20221229_portaria_sctie_ms_n180.pdf



Documento assinado eletronicamente por **Priscila Gebrim Louly, Coordenador(a)-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde**, em 12/01/2023, às 18:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marta da Cunha Lobo Souto Maior, Coordenador(a)-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas substituto(a)**, em 12/01/2023, às 18:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0031286226** e o código CRC **DA6D5AC9**.

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br

Relatório de **recomendação**

Nº 797

M E D I C A M E N T O

Dezembro / 2022

Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC)

Andressa Braga

Bernardo Rangel Tura

Bianca Rosa Leite

Bruno Monteiro Barros

Carlos Alberto da Silva Magliano

Iandy Tarecone de Souza Mateus

Lenyslaine Frossard de Amorim Leite

Marisa Santos

Milene Rangel

Quenia Dias

Ricardo Fernandes

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CMTS)

Lais Lessa Neiva Pantuzza

Revisão

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE (CGATS)

Stéfani Sousa Borges

Coordenação

Priscila Gebrim Louly (CGATS/DGITS/SCTIE/MS)

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado (DGITS/SCTIE/MS)

Vania Cristina Canuto dos Santos (DGITS/SCTIE/MS)

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990 estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação

de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro A, que são avaliados criticamente.

Quadro A. Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Número de casos de covid-19 no Brasil, entre março de 2020 e dezembro de 2022, por milhão de habitante .	13
Figura 2. Número de internações por covid-19 entre crianças com até 5 anos de idade no Brasil, de janeiro de 2021 até a 49ª semana epidemiológica de 2022.....	14
Figura 3. Esquema representativo do modelo utilizado para análise da custo-efetividade da vacinação para covid-19 ...	22
Figura 4. Estrutura do modelo de impacto orçamentário para as vacinas em crianças de 6 meses a 5 anos incompletos.....	28
Figura 5 Diagrama de tornado com os parâmetros mais relevantes na análise univariada do modelo da vacina Pfizer BioNTech, valor por milhão de reais.....	35
Figura 6 Box plot AIO em cinco anos da vacina Pfizer BioNTech para crianças entre 6 meses e 5 anos incompletos, comparação entre o cenário atual, sem vacinação e um cenário alternativo, com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos).....	35
Figura 7. Taxa de hospitalização em enfermaria e UTI de crianças e adolescentes por covid-19 por 100.000 habitantes, por faixa etária e por ano, considerando-se os dados do SRAG do início da pandemia até 4 de dezembro de 2022	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estados de transição do modelo de custo-efetividade das vacinas para covid-19.....	21
Tabela 2. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.	24
Tabela 3. Custos estimados com exames de imagem em CTI e em enfermaria	25
Tabela 4 Custo da vacinação incluindo preço da vacina, seringa, agulha, total de doses, desperdício e conversão da moeda no cenário intermediário.....	26
Tabela 5. Razão de custo-efetividade incremental com a vacina Pfizer BioNTech	27
Tabela 6 Estimativa do número de crianças a serem vacinadas no Brasil	29
Tabela 7 Risco estimado médio anual de infecção por covid-19 e por faixa etária	29
Tabela 8 Número estimado de casos de covid-19 no cenário atual (sem vacinação).....	29
Tabela 9 Número estimado de casos de covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)	30
Tabela 10 Risco de internação hospitalar por covid-19 dado que infectou por covid-19, de acordo com a faixa etária....	30
Tabela 11 Número estimado de casos de internação hospitalar por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)	30
Tabela 12 Número estimado de casos de internação hospitalar por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos).....	31
Tabela 13 Risco de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 dado que infectou e internou por covid-19, de acordo com a faixa etária	31

Tabela 14 Número estimado de casos de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)	31
Tabela 15 Número estimado de casos de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)	32
Tabela 16 Número estimado de casos de internação hospitalar em enfermaria por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)	32
Tabela 17 Número estimado de casos de internação hospitalar em enfermaria por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)	32
Tabela 18 Número estimado de casos leves de covid-19 no cenário atual (sem vacinação).....	33
Tabela 19 Número estimado de casos leves de covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos).....	33
Tabela 20 Custos estimados do impacto orçamentário no cenário atual.....	33
Tabela 21 Custos estimados do impacto orçamentário no cenário alternativo	33
Tabela 22 Impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech em milhões de reais	34
Tabela 23 Parâmetros utilizados na análise probabilística do impacto orçamentário.	34
Tabela 24. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 85, de acordo com a origem.	41
Tabela 25. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 85, no formulário técnico-científico. .	41
Tabela 26. Estimativa do número de crianças a serem vacinadas no Brasil	44
Tabela 27. Impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech	44
Tabela 28. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 85, de acordo com a origem.	48
Tabela 29. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 85, no formulário de experiência ou opinião.	48

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.	Erro! Indicador não definido.
Quadro 2 Acrônimo PICO para pergunta de pesquisa.....	17
Quadro 3 Estratégia de busca no Medline.	18
Quadro 4. Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE	20
Quadro 5. Vacinas para a imunização ativa contra a Covid-19, causada por SARS-CoV-2, em pessoas com 6 meses a 5 anos incompletos.....	37
Quadro 6. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	63
Quadro 7. Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE para o desfecho de imunogenicidade.....	67

SUMÁRIO	7
1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	13
4.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos da covid-19	13
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	15
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	16
6.1 Busca no Clinicaltrials	17
6.2 Busca no Medline	17
6.3 Busca nos documentos do FDA	18
6.4 Busca nos documentos do CDC	19
6.5 Qualidade geral das evidências (GRADE)	20
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	21
7.1 Determinação da população suscetível	22
7.2 Determinação do risco de contrair covid-19	22
7.3 Determinação do risco de morte	22
7.4 Determinação do risco de internação	23
7.5 População	23
7.6 Perspectiva	23
7.7 Horizonte temporal	23
7.8 Comparador	23
7.9 Custos	24
7.10 Desfecho	26
7.11 Eficácia	26
7.12 Resultados da análise de custo-efetividade	26
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	27
8.1 População	28
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS E ORGÃOS INTERNACIONAIS	36
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	37
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	38
13. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA	40

13.1	Contribuições técnico-científicas.....	40
13.2	Contribuições sobre experiência ou opinião	47
13.3	Avaliação global das contribuições.....	55
14.	Solicitações Conselho Federal de Medicina	55
15.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	56
16.	DECISÃO	57
17.	REFERÊNCIAS.....	58
	APÊNDICES	63
	Apêndice 1	63
	Apêndice 2	66

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação sobre a eficácia, segurança e impacto econômico da vacina da Pfizer/BioNTech para a imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos (4 anos, 11 meses e 29 dias) para a prevenção da covid-19, na perspectiva do Sistema Único de Saúde. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS/INC), e responde à solicitação da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vacina BNT162b2 (Comirnaty®) – Pfizer/BioNTech

Indicação: Prevenção de hospitalização e morte causadas pela infecção do SARS-CoV-2

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS).

Introdução: A imunização da população de forma massiva no combate à covid-19 tem sido prioridade global, sendo uma das mais importantes e eficazes ações. Dentre as diversas vacinas disponíveis no Brasil, a Pfizer BioNTech é uma vacina à base de mRNA, que auxilia o sistema imunológico a gerar anticorpos contra o vírus. Ela já estava aprovada para pacientes com idade maior ou igual a 5 anos, mas em julho de 2022, a Anvisa aprovou a ampliação do uso da vacina Pfizer-BioNTech em crianças de 6 meses até 5 anos incompletos de idade em 16 de setembro de 2022.

Perguntas de pesquisa: A vacina Pfizer BioNTech é eficaz e segura para a prevenção da covid-19 em crianças na idade de 6 meses a 5 anos incompletos, na perspectiva do SUS?

Evidências Clínicas: A avaliação das evidências sobre a eficácia e segurança da vacina foi realizada em duas etapas. Na primeira, realizou-se busca no ClinicalTrials.gov a fim de identificar ensaios clínicos concluídos ou em desenvolvimento para a avaliação da eficácia, segurança e efetividade da vacina. Na segunda, foi realizada busca na base de dados de literatura Medline. Além das buscas em bases de dados, houve análise da documentação de avaliação da tecnologia pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) e Center for Disease Control and Prevention (CDC). Na busca no ClinicalTrials apenas dois ensaios encontrados avaliaram crianças na faixa etária de interesse e ambos ainda estão em andamento. Já na busca do Medline, nenhum estudo foi elegível por não avaliarem a população com a faixa etária de interesse. O FDA possui um documento onde apresenta sua avaliação de uso emergencial da vacina Pfizer BioNTech para crianças a partir de 6 meses de idade. Segundo este documento, dados pós-marketing demonstram riscos aumentados de miocardite e pericardite, particularmente dentro de sete dias após a segunda dose, sendo o risco maior no sexo masculino de 12 a 17 anos de idade. Dados sugerem que a maioria dos pacientes obtém resolução dos sintomas com tratamento conservador e não há informação sobre potenciais efeitos a longo prazo. O CDC apresentou dados da avaliação de vacinação para prevenção da covid-19 em crianças obtidos de um estudo da vacina em crianças com idade entre 6 meses e 4 anos e a eficácia considerada foi de 80,3% (13,9% a 96,7%). A confiança na estimativa foi considerada baixa pelos membros do CDC, com base no pequeno número de casos de covid-19 (3 (0,5%) - vacinados e 7 (2,5%) - placebo). Não foi reportada morte, miocardite ou casos de anafilaxia e os eventos adversos graves ocorreram em apenas 1% dos vacinados e 1,5% do placebo. O risco de miocardite foi considerado baixo pelo CDC, sem um motivo para uma recomendação contrária à vacinação. A avaliação da qualidade da evidência ficou prejudicada por não haver publicação do estudo randomizado citado pelo CDC. Com base em apenas um estudo, com pequeno número de eventos e amplo intervalo de confiança, a avaliação da qualidade global do corpo da evidência com o sistema GRADE foi considerada muito baixa para eficácia. Para eventos adversos a confiança nas evidências também foi muito baixa, pois o estudo foi considerado com tamanho e tempo de seguimento inadequados.

Avaliação Econômica: Foi construído um modelo de microsimulação com dados individuais com 7 estados de transição baseado nas informações de idade dos pacientes. A perspectiva adotada foi a do SUS e o horizonte temporal foi *lifetime*. O custo incremental médio, do uso da vacina foi de R\$112,01 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de 0,03 anos de vida. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$3.092,43/ano de vida salvo.

Análise de Impacto Orçamentário: A AIO foi construída para uma estimativa de impacto para os próximos cinco anos. Destacam-se as incertezas que envolvem a covid-19 no momento, com dificuldade de uma estimativa acurada do número de casos para os próximos anos, possibilidade de surgimento de novas variantes com diferentes riscos de infecção, eficácia das vacinas para essas variantes e percentual populacional a se vacinar. Adotou-se como pressuposto que a vacinação seria anual, e que tanto os vacinados quanto os infectados retornariam ao grupo de susceptíveis no ano seguinte da análise. Optou-se por estimar o impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech junto com a vacina Coronavac®, sendo considerado para o *Market share*, que 50% da população iria recusar-se a ser vacinada e que dentre os 50% de vacinados, metade receberia Pfizer BioNTech e metade Coronavac®. Considerando este cenário comparado ao cenário sem vacinação, foi estimado um custo incremental em cinco anos de 4,93 bilhões de reais. A estimativa do impacto orçamentário foi avaliada em análises de sensibilidade determinística e probabilística.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Para a elaboração do monitoramento do horizonte tecnológico, realizou-se busca estruturada (novembro de 2022) no campo de pesquisa da base de dados Cortellis™, a fim de se localizar vacinas para imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos (4 anos, 11 meses e 29 dias) para a prevenção da doença covid-19. Foram consideradas para inclusão apenas vacinas em fase de pré-registro, registradas, lançadas ou com autorização de uso emergencial nas agências Agência Nacional de Vigilância Sanitária, European Medicines Agency, U.S. Food and Drug Administration e Health Canada, excluindo-se aquelas já utilizadas no Sistema Único de Saúde. Detectou-se uma vacina (Elasomeran/Moderna) para imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da doença covid-19. Elasomeran é constituída por mRNA encapsulado por nanopartículas lipídicas e deve ser administrada em duas doses para a população em questão.

Considerações Finais: Os dados disponíveis até o momento sobre a eficácia e segurança das vacinas para a faixa etária inferior a 5 anos foram baseados em um ensaio clínico randomizado. A magnitude do efeito foi considerada alta (eficácia da vacina) e a confiabilidade nas evidências, de acordo com a ferramenta GRADE, foi muito baixa. O número de casos de covid-19 para os próximos anos é uma fonte de grande incerteza. Os dados disponíveis até o momento sugerem que a vacina tem bom perfil de segurança e apresenta boa resposta imunogênica para as crianças. Em relação aos eventos adversos de miocardite e pericardite, foram considerados raros e de baixo risco. A avaliação econômica demonstrou-se favorável à vacinação nessa faixa etária. O impacto orçamentário final foi de aproximadamente 1 bilhão de reais por ano.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 12ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 29 de novembro de 2022, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da vacina da Pfizer/BioNTech, para a imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos, na prevenção da covid-19. Para tal decisão, considerou-se as evidências de eficácia, efetividade e segurança e o fato da covid-19 representar uma doença grave na população pediátrica, com letalidade mais elevada em países de média e baixa renda e os dados econômicos estimarem a tecnologia como custoefetiva (cerca de 32 vezes abaixo do limiar para crianças de R\$105.000,00/AVG). A vacina, além de reduzir complicações e morte em crianças, protege familiares mais vulneráveis como idosos e potencialmente contribui para reduzir a circulação viral e interromper a pandemia. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: Foram recebidas 546 contribuições, sendo 119 técnico-científicas e 427 sobre experiência ou opinião. Grande parte das contribuições que foram contrárias à incorporação da tecnologia chamavam atenção para o risco de eventos adversos, especialmente miocardite, e opinavam que o impacto da doença na população infantil seria menor, pois a doença seria mais branda. Entre os que concordavam com a recomendação preliminar, o direito da vacinação de crianças nessa faixa etária, e o aumento do risco de hospitalização foram os assuntos mais citados.

Recomendação final: Pelo exposto, os membros da Conitec, em sua 13ª Reunião Extraordinária, no dia 21 de dezembro de 2022, deliberaram por maioria simples recomendar a incorporação da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU da Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização, no SUS. Os membros da Conitec consideraram que embora a confiança na evidência tenha sido considerada muito baixa, diversos outros aspectos deveriam ser considerados na aprovação do uso no SUS, como a situação epidemiológica em crianças menores de 5 anos, a letalidade da doença, a magnitude de efeito e a transportabilidade de resultados de imunogenicidade. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 794/2022.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde- SUS, a Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU da Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, conforme a Portaria nº 181, publicada no Diário Oficial da União nº 245, seção 1, página 943, em 29 de dezembro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos da covid-19

A covid-19, doença infectocontagiosa causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), foi declarada pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (1). Em 14 de julho de 2022, o Brasil atingiu a marca de quase 30 milhões de infectados e 658 mil óbitos associados à covid-19 (2). A incidência e mortalidade da doença estavam em declínio desde junho de 2021, mas em janeiro de 2022, a chegada da nova variante viral Ômicron levou ao aumento significativo das taxas de infecção

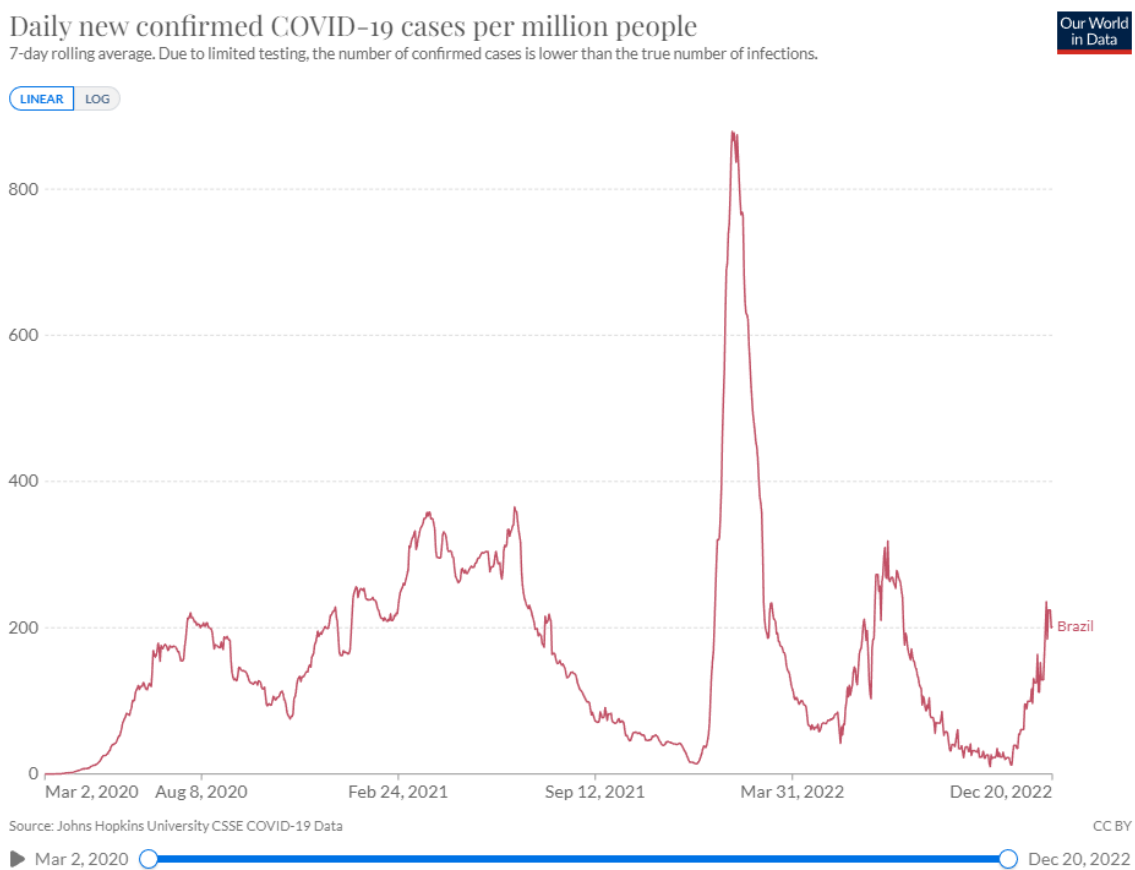
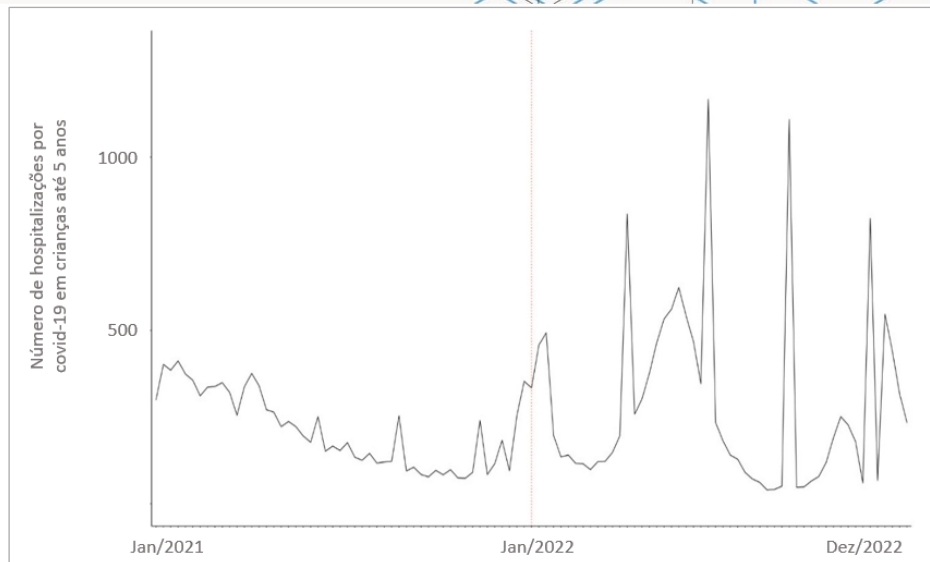


Figura 1. Número de casos de covid-19 no Brasil, entre março de 2020 e dezembro de 2022, por milhão de habitante

Fonte: Reproduzido de <https://ourworldindata.org/>

O aumento de casos observado a partir de janeiro de 2022 devido à chegada da variante Ômicron foi acompanhado pelo aumento de internações por covid-19 entre crianças com até 5 anos de idade (Figura 2). De acordo com dados do Ministério da Saúde, até a 49ª semana epidemiológica de 2022, ocorreram cerca de 14 mil internações de crianças com covid-19 nesta faixa etária, sendo que aproximadamente 50% deste total foram relacionados à hospitalização de crianças com menos de 1 ano de idade (4).



A linha vertical no meio de gráfico apresenta o início da ocorrência da variante Ômicron no Brasil.

Figura 2. Número de internações por covid-19 entre crianças com até 5 anos de idade no Brasil, de janeiro de 2021 até a 49ª semana epidemiológica de 2022

Fonte: Elaboração própria a partir de dados obtidos em <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-e-2022>.

A covid-19 apresenta um amplo espectro clínico variando desde quadros assintomáticos ou leves, até quadros graves marcados pelo comprometimento do trato respiratório inferior, cursando com pneumonia e síndrome da angústia respiratória (5). Em geral, as crianças têm menor probabilidade de desenvolver as formas graves da doença, sendo que 80%-90% dos quadros são assintomáticos ou apresentam infecção leve. Entretanto, entre 4% e 10% das crianças hospitalizadas por covid-19 podem necessitar de cuidados intensivos, apresentando mortalidade de até 8% (6,7).

Em 2020, alertas originados de diversos países europeus e Estados Unidos descreveram uma nova apresentação clínica da doença entre crianças e adolescentes que se instalava tardiamente, cerca de duas a quatro semanas após a infecção pelo vírus da covid-19. Este quadro foi denominado Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P). A SIM-P caracteriza-se como uma resposta inflamatória exacerbada e tardia com associação temporal à infecção pelo SARS-Cov-2 (8). Apesar de ser uma síndrome rara, a sua ocorrência ganhou atenção mundial devido à sua gravidade, com risco elevado de acometimento de múltiplos órgãos e quadros de choque e coagulopatia. Ocorre com maior frequência em crianças em idade escolar e adolescentes e está associada a um risco de hospitalização quase 10 vezes maior e aumento da taxa de mortalidade (9). No Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde, desde janeiro de 2020 até a 49ª semana epidemiológica de 2022, um total de 1.960 casos de SIM-P foram confirmados e 134 óbitos decorrentes da síndrome foram registrados. O maior número de casos ocorreu em crianças de 1 a 4 anos (37,7%/n = 738). Apesar do número de casos de SIM-P ter apresentado um declínio ao longo do ano de 2021, em janeiro de 2022 foi observado um aumento de casos confirmados, o que pode estar associado ao aumento das taxas de infecção observa neste período devido a chegada da variante Ômicron (4).

No que diz respeito à taxa de mortalidade por covid-19 entre crianças, um estudo recente realizado pelo Observatório de Saúde na Infância - Observa Infância (Fiocruz/Unifase), a partir de dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), encontrou que entre 2020 e 2021, a covid-19 matou mais que o triplo de crianças entre 6 meses e 3 anos do que a soma de todos os óbitos nesta faixa etária na última década, por doenças que podem evoluir a óbito e são preveníveis por vacina (10). Ainda de acordo com Fiocruz, somados os dados dos anos de 2020 e 2021 morreram 1439 crianças menores de 5 anos por covid-19 (11). É um número alto se comparado com os registros da base de dados do COVerAGE (UNICEF), que incluiu informações da covid-19 de 92 países. Os dados somados de todos esses países, desde janeiro de 2020 a setembro de 2022, registram 5044 óbitos em crianças com até 4 anos de idade (12). Entre janeiro e outubro de 2022, uma morte foi registrada por dia entre crianças de 6 meses a 5 anos diagnosticadas com covid-19 no Brasil, totalizando 314 óbitos (13).

A imunização da população de forma massiva tem sido prioridade global, sendo uma das mais importantes e eficazes ações no combate à covid-19. Diante deste cenário, diferentes vacinas contra covid-19 desenvolvidas inicialmente para a população adulta foram testadas na população infantil. Em dezembro de 2021, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) autorizou o uso da vacina Comirnaty[®] para imunização contra Covid-19 em crianças de 5 a 11 anos de idade. Posteriormente, no dia 16 de setembro de 2022 a Anvisa aprovou a ampliação do uso da vacina Pfizer-BioNTech em crianças de 6 meses a 4 anos de idade, a única faixa etária até aquele momento sem aprovação de vacinas para covid-19 sem comorbidades (14). Para essa avaliação a agência contou com a consulta e o acompanhamento de um grupo de especialistas de sociedades médicas, que teve acesso aos dados dos estudos e resultados apresentados pelo laboratório. O cuidado foi adotado para que a vacina fosse aprovada dentro dos mais rigorosos critérios, considerando, para isso, o conhecimento de profissionais médicos que atuam no dia a dia com crianças e imunização. As sociedades envolvidas foram a Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco), Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), Sociedade Brasileira de Imunologia, Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Fabricada pela parceria entre Pfizer e BioNTech, a vacina BNT162b1 e BNT162b2 ou vacina Pfizer BioNTech são vacinas de RNA modificadas com nucleosídeos formuladas com nanopartículas lipídicas: BNT162b1, que codifica um domínio de ligação ao receptor SARS-CoV-2 trimerizado secretado; ou BNT162b2, que codifica o comprimento total da proteína pico ancorado na membrana do SARS-CoV-2.

Inicialmente, os dados de segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da BNT162b1 foram analisados em um estudo de fase 1/2 (NCT04368728), com 45 adultos saudáveis, de 18 a 55 anos, randomizados para receber duas doses, separadas

por 21 dias, de 10 µg, 30 µg ou uma única dose de 100 µg (15). Quanto à segurança, as reações locais e eventos sistêmicos foram dependentes da dose, geralmente leves a moderados e transitórios. Nos indivíduos que receberam duas doses de 10 µg ou 30 µg de BNT162b1, foi observada elevação das concentrações de IgG de ligação a RBD após a segunda injeção com concentrações médias geométricas (GMC) de 4.813 e 27.872 unidades/ml no dia 28, respectivamente. Essas concentrações são 8 e 46,3 vezes o GMC de 602 unidades/ml em um painel de 38 soros de indivíduos que contraíram SARS-CoV-2. Os títulos médios geométricos de anticorpos neutralizantes (GMT) neutralizantes foram 1,8 e 2,8 vezes o GMT neutralizante de 94 observado no painel. Em um segundo ensaio de fase 1/2 aberto não randomizado em adultos saudáveis (NCT04380701), 12 participantes por grupos de nível de dose de 1 µg, 10 µg, 30 µg e 50 µg receberam uma primeira dose no dia 1 e reforço no dia 22, e 12 participantes receberam uma dose de 60 µg apenas no primeiro dia. A BNT162b1 apresentou respostas nas células T CD4 + e CD8 + e respostas de anticorpos (16). Os GMTs no dia 43 foram 0,7 a 3,5 vezes acima das apresentadas no painel de soro humano da covid-19. Os achados indicaram que o BNT162b1 induziu respostas funcionais e pró-inflamatórias nas células T CD4 +/CD8 + em quase todos os participantes. Dados posteriores mostraram que títulos neutralizantes médios geométricos atingiram 1,9–4,6 vezes os do painel de soros humanos da covid-19. Posteriormente, Walsh e colaboradores também avaliaram a segurança e imunogenicidade da BNT162b1 e BNT162b2 (17). O estudo incluiu 195 participantes saudáveis que foram randomizados em 13 grupos de 15 participantes cada (12 receberam vacina e três placebos por grupo) sendo também alocados por dose (10 µg, 20 µg, e 30 µg). Os resultados mostraram semelhança nas respostas sorológicas induzidas por BNT162b1 e BNT162b2. O aumento de IgG de ligação ao antígeno e neutralizantes foi reforçado após a segunda dose da vacina (dia 21). No entanto, estas respostas foram mais baixas em pessoas de 65 a 85 anos em comparação com os de 18 a 55 anos. Os GMT neutralizantes medidos sete dias após a segunda dose de 30 µg de BNT162b1 ou BNT162b2 variaram de 1,1 a 1,6 vezes o GMT do painel de soro convalescente em pacientes com 65 a 85 anos e de 2,8 a 3,8 vezes pacientes com 18 a 55 anos. Os eventos sistêmicos em resposta ao BNT162b2 foram mais leves do que aqueles ao BNT162b1 (17).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

A avaliação das evidências sobre a eficácia e segurança da vacina Pfizer BioNTech para a prevenção de covid-19 em crianças na faixa etária entre 6 meses e 5 anos incompletos foi realizada em duas etapas: Na primeira, realizou-se busca no *ClinicalTrials.gov* a fim de identificar ensaios clínicos concluídos ou em desenvolvimento para a avaliação da eficácia, segurança e efetividade da vacina. Na segunda, foi realizada busca na base de dados de literatura Medline (via Pubmed). Além das buscas em bases de dados, houve análise da documentação apresentada pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e *Center for Disease Control and Prevention* (CDC).

6.1 Busca no Clinicaltrials

No sítio eletrônico Clinicaltrials.com foram encontrados 97 registros de estudos quando utilizado BioNTech como intervenção procurada, contudo, ao se aplicar o filtro de idade (nascimento-17anos) esse número caiu para 26. Destes, apenas dois avaliaram crianças entre 6 meses e 4 anos:

1. *A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an RNA Vaccine Candidate Against COVID-19 in Healthy Children and Young Adults.* Estudo aberto, não randomizado, em fase de recrutamento. Expectativa de recrutarem 15.350 participantes entre 6 meses e 18 anos. Crianças com menos de 5 anos receberão dose inferior (3mcg) a crianças entre 5 e 12 anos (10mcg), ambas três doses (18).
2. *Study to evaluate safety, tolerability and immunogenicity of BNT162b2 in immunocompromised participants ≥ 2 years.* Estudo aberto, braço único, em recrutamento, serão acompanhados (expectativa) 420 participantes (180 crianças) portadores de imunossupressão, 6 meses após a quarta dose. Será realizada a pesquisa no Brasil, Alemanha e Estados Unidos. Expectativa de ser finalizado em novembro de 2023 (19).

A fim de identificar resultados publicados dos ensaios clínicos, bem como outros tipos de estudos sobre o uso vacina Pfizer BioNTech na prevenção da covid-19 em crianças, foi formulada a pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), conforme apresentado no Quadro 2. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados de fase 1/2, 2 ou 3.

Quadro 1 Acrônimo PICO para pergunta de pesquisa.

População	Crianças na faixa etária entre 6 meses e 5 anos incompletos.
Intervenção	Vacina Pfizer BioNTech.
Comparador	Não vacinar.
Desfechos	Eficácia – redução de hospitalização e de óbitos; casos de covid-19 sintomáticos confirmados; segurança - eventos adversos.

Pergunta: A vacina Pfizer BioNTech é eficaz e segura para a prevenção da covid-19 em crianças na idade de 6 meses a 5 anos incompletos?

6.2 Busca no Medline

Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada busca na base de dados *Medline* (via *PubMed*). A busca foi realizada em 20 de julho de 2022 e a estratégia de busca está presente no Quadro 3.

Quadro 2 Estratégia de busca no Medline.

Base	Estratégia	Localizados
Medline (via Pubmed)	((((BNT162 Vaccine) OR (Biontech)) OR (Pfizer) AND (vaccine)) AND (child)) AND Covid Filtro: ensaio clínico randomizado.	19
Total de referências selecionadas:		0

Inicialmente, foram identificados 582 estudos na base eletrônica. Ao aplicarmos o filtro de ensaio clínico randomizado, foi obtido o resultado de 19 estudos, nenhum elegível por não avaliarem a população com a faixa etária de interesse.

6.3 Busca nos documentos do FDA

O FDA possui um documento onde apresenta sua avaliação de uso emergencial da vacina Pfizer BioNTech para crianças a partir de 6 meses de idade. Indivíduos com idade entre 6 meses e 4 anos estão autorizados a receberem três doses da vacina, 0,2 ml cada, com intervalo de três semanas entre as duas primeiras doses e terceira dose com intervalo mínimo de oito semanas após a segunda dose (20).

Segundo este documento, dados pós-marketing demonstram riscos aumentados de miocardite e pericardite, particularmente dentro de sete dias após a segunda dose. O risco observado é maior no sexo masculino de 12 a 17 anos de idade. Embora alguns casos exigissem intensivo suporte assistencial, dados disponíveis de acompanhamento de curto prazo sugerem que a maioria obtém resolução dos sintomas com tratamento conservador e não há informação sobre potenciais efeitos a longo prazo.

Reações adversas em participantes de 6 a 23 meses de idade após a administração da vacina Pfizer BioNTech incluiu irritabilidade, diminuição do apetite, febre, linfadenopatia, dor/edema/vermelhidão no local da injeção. Em participantes de 2 a 4 anos de idade, reações incluíram fadiga, dor/vermelhidão/edema no local da injeção, febre, dor de cabeça, calafrios, dor muscular, dor nas articulações e linfadenopatia.

Reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia, além de erupção cutânea, prurido, urticária, angioedema, diarreia, vômitos, dor em extremidade (braço), e síncope foram relatados após a administração da vacina Pfizer BioNTech. Não há informação sobre a coadministração da vacina Pfizer BioNTech com outras vacinas e a única contraindicação é reação alérgica prévia a algum componente da vacina.

6.4 Busca nos documentos do CDC

O CDC dos Estados Unidos apresentou dados da avaliação de vacinação para prevenção da covid-19 em crianças no dia 17 de junho de 2022 durante o evento ACIP (*Advisory Committee on Immunization practices*) e posteriormente apresentados no seu relatório semanal MMWR (*Morbidity and Mortality Weekly Report*) (21,22). Foram reportados dados de um ensaio clínico randomizado 2:1, versus placebo, da vacina Pfizer BioNTech em crianças com idade entre 6 meses e 4 anos realizado nos Estados Unidos. A média de seguimento de 1,3 meses após a terceira dose. Havia um total 606 crianças no grupo intervenção e 280 no grupo placebo entre dois e 4 anos e 386 crianças no grupo intervenção e 184 no grupo placebo entre 6 e 23 meses de idade.

Para crianças entre 6 meses e 4 anos, a eficácia da vacina contra a infecção sintomática por SARS-CoV-2 foi de 80,3% (13,9% a 96,7%). A confiança na estimativa foi considerada muito baixa pelos membros do CDC, com base no pequeno número de casos de covid-19, três (0,5%) no grupo vacinados e sete (2,5%) no grupo placebo, e pelo tamanho do estudo. O protocolo do estudo especificava a necessidade de um mínimo de 21 casos para avaliação da eficácia.

Ainda para avaliação de eficácia, também foram realizados teste de ponte imunológica (*immunobridging*) a medida da resposta imune para as 3 doses (3 µg cada) da vacina, em crianças sem evidência de infecção anterior por SARS-CoV-2, foi pelo menos tão alta quanto a resposta observada em pessoas de 16 a 25 anos que receberam 2 doses da vacina Pfizer/BioNTech na dosagem acima de 12 anos, com um GMR (razão geométrica média) para título de anticorpo neutralizante de 50% de 1,19 (95% CI = 1,00–1,43) para crianças de 6–23 meses e 1,30 (95% CI = 1,13–1,50) para crianças de 2–4 anos, satisfazendo os critérios de não inferioridade para ambas as faixas etárias.

Neste estudo, em crianças entre 6 meses e 4 anos, não foi reportada morte, miocardite ou casos de anafilaxia. Uma criança apresentou febre e dor nas extremidades necessitando de hospitalização considerado como provavelmente relacionado à vacinação. Os eventos adversos graves ocorreram em 1% dos vacinados e em 1,5% do grupo placebo. Sintomas locais como dor/edema e sintomas sistêmicos como fadiga e irritabilidade foram considerados comuns e a maioria de resolução espontânea em um ou dois dias. Febre após a segunda dose ocorreu em 5,9% dos vacinados e em 5,7% no grupo placebo e, após a terceira dose, 5,8% dos vacinados e 4,9% do grupo placebo.

Ainda há pouca evidência de eventos adversos com a vacinação em crianças. Em relação ao evento adverso de miocardite, citado pelo FDA como um risco mais elevado na população mais jovem, o risco foi considerado baixo pelo CDC, e que não seria motivo para uma recomendação contrária à vacinação. Até o momento, o monitoramento no *Vaccine Safety Datalink*, do CDC, não detectou um risco aumentado de miocardite e pericardite em crianças de 5 a 11 anos. Na idade de 6 meses a 5 anos, até agosto de 2022, quando mais de um milhão de crianças americanas já tinham sido vacinadas com os imunizantes de mRNA da Pfizer/BioNTech e da Moderna, nenhum caso de miocardite havia sido reportado ao sistema de notificação de eventos adversos de vacinas do CDC (VAERS, do inglês *Vaccine Adverse Event Reporting System*) (23). Nenhum caso de miocardite ocorreu entre 7.804 crianças de 6 meses a 5 anos nos ensaios clínicos das vacinas Moderna e Pfizer/BioNTech (22). Na população geral, o CDC reportou 9,8 casos de miocardite a cada um

milhão após a primeira dose (0,00098%) e 67 por milhão (0,0067%) após a segunda dose da Pfizer BioNTech. A maioria dos casos foi benigna e autolimitada, mas o impacto a longo prazo foi considerado incerto (24,25).

6.5 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A avaliação da qualidade da evidência ficou prejudicada por não termos acesso ao estudo randomizado citado pelo CDC. Com base em apenas um estudo, com pequeno número de eventos e amplo intervalo de confiança, a avaliação da qualidade global do corpo da evidência com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE² foi considerada muito baixa para eficácia.

Na avaliação da confiabilidade para o desfecho eventos adversos, o estudo foi considerado com tamanho (n = 992) e tempo de seguimento (1,3 meses após a terceira dose) inadequados, com confiabilidade também muito baixa.

Quadro 3. Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE

Avaliação							Impacto	Confiabilidade	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
EFICÁCIA (avaliado com: redução no número de infectados)									
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	A cada 1.000 crianças vacinadas, haveria uma redução de 25 para 5 casos de covid-19, NNT 50.	⊕○○○ Muito Baixa	Crítico
EVENTOS ADVERSOS (avaliado com: Frequência)									
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Em geral, os eventos adversos foram leves e não houve ocorrência de óbitos, miocardite ou anafilaxia. Um caso de hospitalização relacionado à vacina.	⊕○○○ Muito Baixa	Crítico

a. Não foram descritos o processo de randomização e cegamento.

b. Desfecho avaliado por meio de estudos com tamanho amostral pequeno e curto seguimento, rebaixamento de dois níveis.

² Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

A avaliação econômica foi construída no software TreeAge® (26). Um modelo de microssimulação com dados individuais com sete estados de transição foi construído baseado nas informações de idade dos pacientes. Utilizados ciclos diários onde os pacientes podiam permanecer nos estados de transição em que estavam, ou serem encaminhados para outros estados de acordo com probabilidades ou com o tempo médio de permanência naquele estado. A Tabela 1 ilustra os estados de transição do modelo, sua descrição, e os possíveis destinos dos pacientes a partir de cada estado. A apresentação entre parênteses indica que a permanência naquele estado não foi regulada por uma probabilidade diária, mas sim por uma média de dias segundo características de idade do paciente.

Tabela 1. Estados de transição do modelo de custo-efetividade das vacinas para covid-19.

Estados de Transição	Descrição	Encaminhamentos
Suscetível	Pacientes não infectados suscetíveis a infecção pelo covid-19	-Suscetível - Doente - Morte
Doente	Pacientes infectados em acompanhamento ambulatorial	-Doente (dias de permanência) - Recuperado - Enfermaria - Morte
Enfermaria	Pacientes infectados e internados em enfermaria	-Enfermaria (dias de permanência) - Recuperado -CTI -Morte
CTI	Pacientes infectados e internados no CTI	-CTI (dias de permanência) - Alta do CTI - Morte
Alta do CTI	Pacientes com alta do CTI que voltaram para a Enfermaria	-Alta do CTI (dias de permanência) - Recuperado
Recuperado	Pacientes recuperados com possíveis sequelas	- Recuperado -Morte
Morte	Óbito	-Morte

A Figura 3 esquematiza o modelo e suas transições.

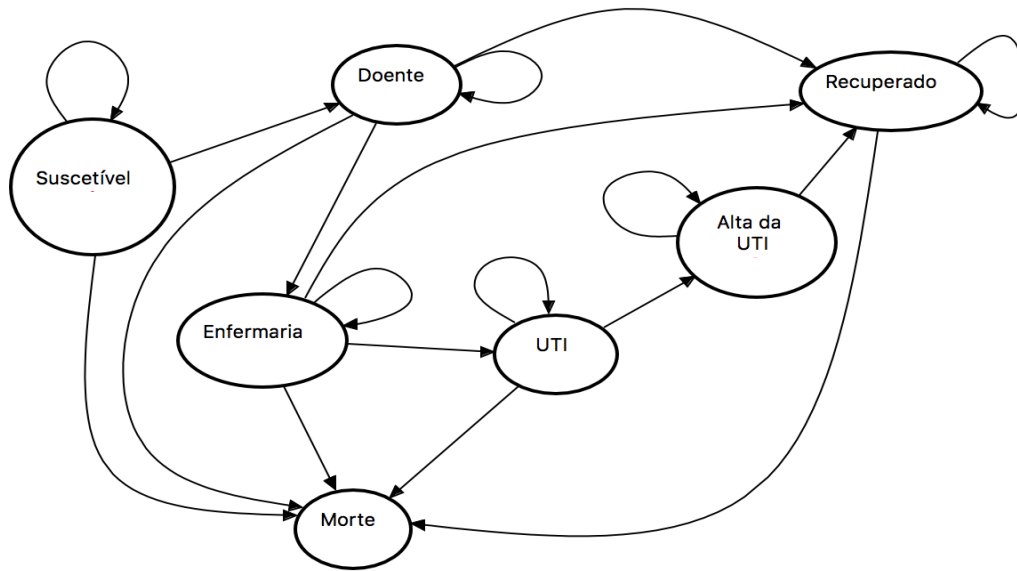


Figura 3. Esquema representativo do modelo utilizado para análise da custo-efetividade da vacinação para covid-19

Duas bases de dados foram utilizadas para extrair dados de probabilidade de transição e tempo de permanência nos estados, a Vigilância da Síndrome Gripal (SG) de casos leves a moderados e para os casos graves, a base de dados Vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) (27).

Foram extraídos parâmetros de distribuições beta para cada idade e inseridos no modelo. Para cada paciente que entra na simulação, é sorteado uma idade. O horizonte temporal foi *lifetime*, considerando o valor médio de 73 anos. Os dados inseridos no modelo correspondem ao ano de 2021 da pandemia.

Não foi construído um modelo SIR clássico, pois não foi possível encontrar dados sobre probabilidade de transmissibilidade do vírus entre pacientes assintomáticos. Conseqüentemente, no modelo construído, o número de pessoas infectadas não influencia a probabilidade de outros se infectarem.

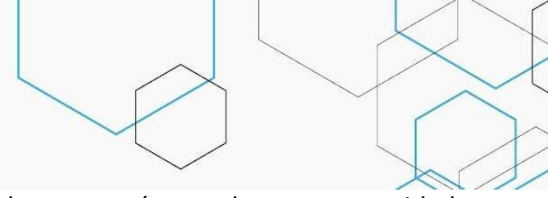
7.1 Determinação da população suscetível

A partir das projeções da população do Brasil por sexo e idade do IBGE (28).

7.2 Determinação do risco de contrair covid-19

A partir das tabelas contendo os casos de covid-19, foi obtido o risco de se infectar por idade, através da razão entre o número de casos confirmados e de indivíduos pertencentes à população em cada idade. Foram geradas tabelas com parâmetros de distribuição beta, estratificado por idade, para serem utilizadas na microsimulação (29).

7.3 Determinação do risco de morte



A partir dos dados preliminares do SIM de 2019 foi construída uma tabela com o número de mortes por idade (30). A razão entre as células desta tabela com as células da tabela do IBGE de frequência absoluta da população correspondente foi utilizada como estimativa do risco de morte geral por idade no ano de 2019. A escolha do ano de 2019 foi devido a este ser o último ano com informação completa sobre mortalidade e sem a ocorrência de mortes por covid-19, possibilitando a estimativa da mortalidade geral da população sem a doença.

O risco de morte dos pacientes em acompanhamento ambulatorial foi estimado pela razão entre o número de casos que morreram durante o curso da doença, e os casos totais da mesma base. O risco de morte dos pacientes internados em enfermaria ou CTI foi estimado pela razão entre o número de casos existentes que morreram durante o curso da doença e os casos totais da mesma base. Todos os valores foram estratificados por idade.

7.4 Determinação do risco de internação

O risco de internação em enfermaria foi estimado pela razão entre o número de casos existentes na base SG e o de casos totais (bases SG e SRAG). Seguindo a mesma lógica, o risco de internação em CTI foi estimado pela razão entre o número de casos existentes na base SRAG que foram internados em CTI durante o curso da doença e os casos internados em enfermaria da mesma base.

7.5 População

Foram simulados pacientes na faixa etária de interesse, considerados indivíduos suscetíveis à infecção por covid-19.

7.6 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde.

7.7 Horizonte temporal

Adotado o horizonte temporal de 73 anos, expectativa de vida média do brasileiro, com taxa de desconto anual para custos e benefícios de 5%. Como a população do estudo é pediátrica, é importante ressaltar que para captar toda a magnitude dos benefícios de evitar mortes em crianças, é preciso adotar um horizonte *lifetime*. Mesmo que apenas a título de comparação, adotar horizontes temporais mais curtos diminuiria substancialmente a magnitude do efeito da sobrevida dos pacientes, produzindo resultados distantes da realidade e enviesando o resultado. Drummond afirma que “em princípio, o horizonte temporal deveria ser o período sobre os quais os custos e/ou efeitos das opções alternativas, que estão sendo comparadas, possam diferenciar. Frequentemente, o horizonte temporal apropriado precisa ser *lifetime* para capturar completamente essas diferenças.”

7.8 Comparador

A coorte de pacientes vacinados na faixa etária de interesse foi comparada a outra sem vacinação na mesma faixa etária, conforme cenário atual.

7.9 Custos

Todos os custos baseados na tabela SIGTAP foram ajustados (multiplicados) por um fator de correção (2,8) pois os valores da tabela SIGTAP apresentam a limitação de expressar apenas os custos federais (31).

1. Custo da consulta médica

O custo da consulta médica foi baseado no valor SIGTAP (R\$ 10,00), multiplicado pelo fator de correção (2,8), totalizando R\$ 28,00. Para os casos leves/moderados, sem necessidade de internação, foi adotado como pressuposto que cada paciente faria apenas uma consulta médica e que não seria prescrito tratamento específico para covid-19.

2. Custo do teste diagnóstico

O custo do teste para covid-19 foi estimado pelo BPS, com base em uma compra identificada de 500 reagentes realizada em 30 de outubro de 2020 pelo Fundo Municipal de Saúde. O custo do teste foi estimado em R\$ 130,00 (26).

3. Custos das diárias

O custo das diárias foi diferenciado entre diárias em enfermaria e diárias em CTI. O custo das diárias em enfermaria foi baseado no valor SIGTAP código 03.03.01.022-3 (R\$ 1.500,00). O custo das diárias em CTI foi baseado no valor SIGTAP código 08.02.01.029-6 (R\$ 1.600,00). Ambos os valores foram multiplicados pelo fator de correção (2,8) e pela média de tempo de internação.

4. Custos dos exames laboratoriais

Os custos dos exames laboratoriais foram diferenciados em custos dos exames quando internado na enfermaria ou no CTI. Os custos dos exames foram baseados no SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8) e considerando uma estimativa do número médio de exames realizados em cada tipo de internação. Para a frequência de exames realizados, foi sorteado um valor aleatório entre zero e 1 com uma distribuição uniforme multiplicado pelo tempo de internação (Tabela 2).

Tabela 2. Estimativa dos custos dos exames laboratoriais em pacientes internados na enfermaria e no CTI.

Exames laboratoriais	SIGTAP (R\$)	Enfermaria	CTI
Albumina	8,12	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
ALT (TGP)	2,01	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
AST (TGO)	2,01	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Cálcio	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
CK-MB	4,12	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Creatinina	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
LDH	3,68	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()

Exames laboratoriais	SIGTAP (R\$)	Enfermaria	CTI
Ferritina	15,59	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Gama-gt	3,51	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Gasometria	15,65	NA	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Glicemia	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Hemocultura	11,49	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Hemograma	4,11	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Magnésio	2,01	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Potássio	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
PRO-BNP	27	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Proteína C-reativa	2,83	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Sódio	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Troponina	9	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Ureia	1,85	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()

5. Custos dos exames de imagem

Os custos dos exames de imagem foram diferenciados em custos dos exames quando internado na enfermaria ou no CTI. Os custos dos exames foram baseados no SIGTAP, multiplicado pelo fator de correção (2,8) e considerando uma estimativa também aleatória do número médio de exames realizados em cada tipo de internação (Tabela 3).

Tabela 3. Custos estimados com exames de imagem em CTI e em enfermaria

Procedimento	Valor (R\$)	N_ex_Enf	N_ex_CTII
Tomografia de tórax	136,41	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Ecocardiograma	39,94	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Raio-X tórax	9,50	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()
Eletrocardiograma	5,15	Tempo_internação em enfermaria* aleatório()	Tempo_internação em CTI* aleatório()

N_ex_CTII: número de exames realizados por cada paciente durante uma internação em CTI por covid-19; N_ex_Enf: número de exames realizados por cada paciente durante uma internação em enfermaria por covid-19.

6. Custos da vacinação

Os custos para a vacinação foram estimados com base em:

- Preço (baseado em compras realizadas pelo Governo Federal) e número de dose de cada vacina;
- Custos estimados da agulha e seringa;
- Estimativa de desperdício de vacinas; e
- Cotação do dólar.

Adotado o pressuposto que toda a população que se vacinasse faria o esquema completo de vacinação de acordo com o tipo de vacina, sendo duas doses para a CoronaVac e três doses para a Pfizer BioNTech.

O preço por dose da vacina da Pfizer BioNTech adotado foi U\$ 12,50. A seringa e agulha tiveram seu custo estimado com base em dados publicados no lançamento do plano de vacinação, quando foi estimado um gasto de R\$ 62 milhões na aquisição de 300 milhões de seringas e agulhas. O custo por dose foi calculado em R\$ 0,21, com variação entre o melhor e pior cenários respectivamente entre R\$ 0,17 e R\$ 0,25. O desperdício foi estimado em 5% das doses de acordo com o plano de vacinação, valor adotado no cenário intermediário. Foram testados os valores entre 0% e 10%, respectivamente no melhor e pior cenários. O custo da vacinação é apresentado na Tabela 4.

Tabela 4 Custo da vacinação incluindo preço da vacina, seringa, agulha, total de doses, desperdício e conversão da moeda no cenário intermediário

Vacina	Preço da dose	Cotação do dólar	Custo seringa e agulha	Número de doses	Desperdício	Custo total vacinação (R\$)
Pfizer BioNTech	U\$ 12,50	R\$ 5,18	R\$ 0,21	3	5%	R\$ 204,61

7.10 Desfecho

A efetividade no modelo foi medida em anos de vida salvos. Como se trata de população infantil, o uso de estimativas de qualidade de vida para essa população é limitado pela falta de informação disponível na literatura. Assim, optou-se pelo uso do desfecho finalístico anos de vida salvos.

7.11 Eficácia

Os dados de eficácia das vacinas devem ser considerados com cautela, devido à grande incerteza em seus valores. Os dados de eficácia das vacinas foram obtidos em estudos ainda não publicados. Os seguintes riscos relativos (RR) ao adoecimento foram inseridos no modelo: RR de adoecimento = 1,097 e RR de internação/morte = 0,033. Um conjunto de coortes prospectivas realizadas nos EUA com profissionais da saúde e profissionais da linha de frente exibiu redução na transmissibilidade da covid-19 devido a imunização pela vacina da Pfizer/BioNTech. A análise entre os 3950 participantes observados indicou prevenção de infecção de 90% (95% IC = 68-97) para indivíduos com imunização completa e de 80% (95% IC = 59%-90%) para indivíduos com imunização parcial (32).

7.12 Resultados da análise de custo-efetividade

Foram simulados 100.000 pacientes em Monte Carlo de primeira ordem que produziu estimativas médias de custo e efetividade para as coortes com e sem vacina. O custo incremental médio, do uso da vacina Pfizer BioNTech é de R\$112,01 por paciente, traduzidos em uma efetividade incremental de 0,03 anos de vida. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$3.092,43/ano de vida salvo. A Tabela 5 resume esses resultados.

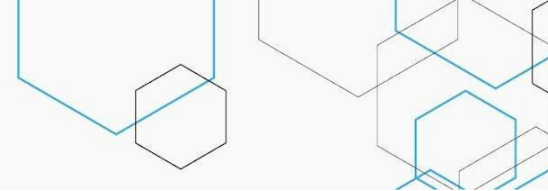


Tabela 5. Razão de custo-efetividade incremental com a vacina Pfizer BioNTech

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	AVG	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental	RCEI (R\$/AVG)
Sem Vacina	23,13	72,94			
Pfizer/BioNTech	139,15	72,98	112,01	0,03	3.092,43

Por ser uma doença que acomete crianças e implica em reduções importantes de sobrevida, o relatório do Ministério da Saúde sobre o uso de limiares de custo-efetividade nas decisões de saúde recomenda a adoção de um limiar alternativo de três vezes o valor aprovado para anos de vida ganho (AVG), que é de 35.000,00/AVG, totalizando um valor de R\$ 105.000,00/AVG (33). Considerando este cenário, o resultado do RCEI encontrado foi aproximadamente 32 vezes menor. Dada a magnitude desse resultado, análises de sensibilidade foram consideradas desnecessárias.

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborada no intuito de comparar os cenários sem vacinação (atual) e com vacinação (alternativo), para crianças de 6 meses a 5 anos incompletos.

A AIO é uma estimativa realizada para os próximos cinco anos, conforme orientação do Ministério da Saúde. Destaca-se a incerteza em relação a estimativa do número de casos de covid-19 para os próximos cinco anos e consequentemente a incerteza nas estimativas desta AIO.

Dada a incerteza da imunidade a longo prazo, adotou-se como pressuposto que a revacinação seria anual e que tanto os vacinados quanto os infectados retornariam ao grupo de susceptíveis no ano seguinte da análise.

Optou-se por estimar o impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech junto com a vacina Coronavac®, sendo considerado para o *Market share*, que 50% da população iria recusar-se a ser vacinada e que dentre os 50% de vacinados, metade receberia Pfizer BioNTech e metade Coronavac®.

Nos vacinados, foi aplicada uma redução de risco para infecção observada em estudos ainda não publicados. Para a Coronavac®, os dados utilizados foram de um estudo multicêntrico ainda em andamento que avalia sua eficácia em crianças de 6 meses a 17 anos, e foi apresentado na Anvisa como material para aprovação da vacina (34,35). A eficácia contra casos confirmados de covid-19, na faixa etária de 3 a 6 anos, foi de 24,24%, contudo, o intervalo de confiança apresentado era muito grande, e por isso foi realizado um cálculo com mil simulações de Monte Carlo, como se o estudo

já estivesse com dez mil indivíduos avaliados na amostra gerando assim um IC mais estreito para utilização no modelo (IC 21% - 30%). Para a eficácia contra a internação, os dados foram obtidos no mesmo estudo, mas para a população entre 6 meses e 17 anos, com resultado de 75,22% (dados disponíveis na internet na apresentação do material para aprovação na Anvisa) (35). O intervalo de confiança foi calculado da mesma forma que para a eficácia contra casos confirmados (IC 64,7% a 84,9%).

No caso da vacina Pfizer BioNTech, os dados de eficácia contra a infecção foram obtidos de um estudo de segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina para crianças de 6 meses a 5 anos incompletos, apresentados pelo Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização do CDC (21). A eficácia da vacina da Pfizer/BioNTech, após três doses, foi de 80,3% (IC 13,9% - 96,7%). A eficácia utilizada contra internação foi obtida do estudo de Thomas et al (2021) que avaliava a eficácia e segurança da vacina em pacientes acima de 12 anos de idade, pois não foi identificada evidência na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos. A estimativa encontrada foi de 96,7% (IC 80,3% a 99,9%) (36).

Os custos foram os mesmos apresentados no modelo de custo-efetividade.

A estrutura básica do modelo para AIO está representada na Figura 4. A AIO foi construída em Excel® e a planilha disponibilizada junto com este documento.

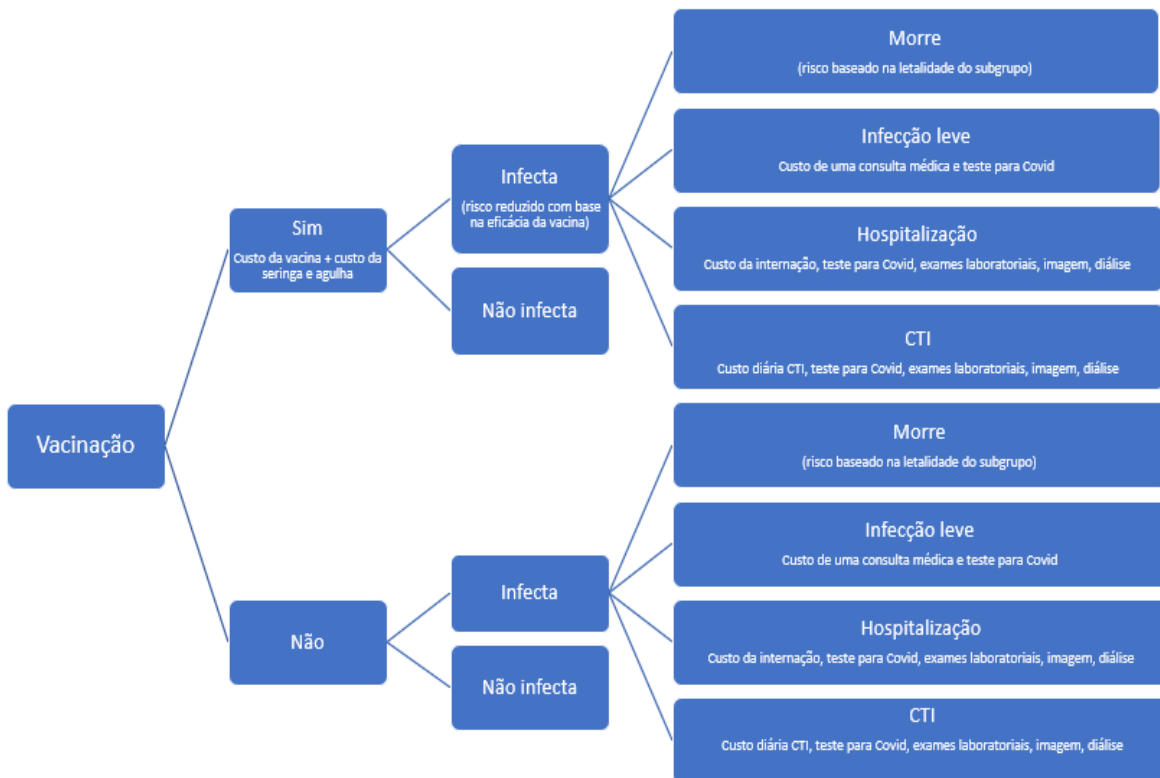


Figura 4. Estrutura do modelo de impacto orçamentário para as vacinas em crianças de 6 meses a 5 anos incompletos.

8.1 População

A população estimada para a AIO foi baseada no número total de crianças de zero a quatro anos, de acordo com a tabela do IBGE (37). Para o primeiro ano de vida, porque foi considerado apenas o período de 6 meses até um ano, a população elegível foi calculada dividindo o total daquele ano por 2. A Tabela 6 apresenta os números estimados para a vacinação utilizados na AIO.

Tabela 6 Estimativa do número de crianças a serem vacinadas no Brasil

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	1.456.906	1.445.236	1.432.623	1.419.226	1.405.343
1 a 2 anos	2.913.811	2.890.471	2.865.247	2.838.451	2.810.685
2 a 3 anos	2.913.811	2.890.471	2.865.247	2.838.451	2.810.685
3 a 4 anos	2.913.811	2.890.471	2.865.247	2.838.451	2.810.685
4 a 5 anos	2.913.811	2.890.471	2.865.247	2.838.451	2.810.685

O risco de infecção (Tabela 7) foi estimado com base na relação entre o número de casos de covid-19 (base SG) e o número de susceptíveis (base IBGE por faixa etária).

Tabela 7 Risco estimado médio anual de infecção por covid-19 e por faixa etária

Faixa etária	Risco
6 meses a 1 ano	0,0120908
1 a 2 anos	0,0171166
2 a 3 anos	0,0160702
3 a 4 anos	0,0142623
4 a 5 anos	0,0133945

O número de casos de covid-19 (Tabela 8) foi estimado de acordo com o risco de infecção (Tabela 7) e número de susceptíveis (Tabela 6).

Tabela 8 Número estimado de casos de covid-19 no cenário atual (sem vacinação)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	17.615	17.474	17.322	17.160	16.992
1 a 2 anos	49.875	49.475	49.043	48.585	48.109
2 a 3 anos	46.826	46.450	46.045	45.615	45.168
3 a 4 anos	41.558	41.225	40.865	40.483	40.087
4 a 5 anos	39.029	38.717	38.379	38.020	37.648

O número de casos de covid-19 no grupo vacinados considerou a redução de risco de contaminação na população vacinada. Para a vacina Pfizer BioNTech a redução de risco foi de 80,30% (13,90% a 96,70%) e para a vacina Coronavac® 24,24% (21,00% a 30,00%). O número estimado de casos de covid-19 no cenário com vacinação é apresentado na Tabela 9.

Tabela 9 Número estimado de casos de covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	10.543	10.458	10.367	10.270	10.170
1 a 2 anos	29.850	29.611	29.352	29.078	28.793
2 a 3 anos	28.025	27.801	27.558	27.300	27.033
3 a 4 anos	30.696	30.451	30.185	29.903	29.610
4 a 5 anos	28.829	28.598	28.348	28.083	27.809

Dentre os casos de covid-19, o risco de internação hospitalar (Tabela 10) foi estimado com base na relação entre o número de casos de covid-19 com internação hospitalar (base SRAG) e o número de casos de covid-19 (base SG por faixa etária).

Tabela 10 Risco de internação hospitalar por covid-19 dado que infectou por covid-19, de acordo com a faixa etária

Faixa etária	Risco
6 meses a 1 ano	14,83%
1 a 2 anos	4,70%
2 a 3 anos	2,98%
3 a 4 anos	2,54%
4 a 5 anos	2,10%

O número de casos de covid-19 (Tabela 11) com internação hospitalar foi estimado de acordo com o risco de internação (Tabela 10) em relação ao número de casos (Tabela 9).

Tabela 11 Número estimado de casos de internação hospitalar por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	2.612	2.591	2.568	2.544	2.519
1 a 2 anos	2.343	2.324	2.304	2.282	2.260
2 a 3 anos	1.396	1.385	1.373	1.360	1.347
3 a 4 anos	1.054	1.046	1.037	1.027	1.017
4 a 5 anos	821	814	807	799	792

O número de casos de covid-19 com internação hospitalar no grupo vacinados considerou a redução de risco de internação na população vacinada. Para a vacina Pfizer BioNTech a redução de risco foi de 96,70% (80,30% a 99,90%) e para a vacina Coronavac® 75,22% (64,70% a 84,90%). O número estimado de casos de covid-19 com internação hospitalar no cenário com vacinação é apresentado na Tabela 12.

Tabela 12 Número estimado de casos de internação hospitalar por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	1.314	1.304	1.292	1.280	1.268
1 a 2 anos	1.179	1.170	1.159	1.148	1.137
2 a 3 anos	703	697	691	685	678
3 a 4 anos	578	574	569	563	558
4 a 5 anos	450	447	443	438	434

Dentre os casos de covid-19 com internação hospitalar, o risco de internação em terapia intensiva (Tabela 13) foi estimado com base na relação entre o número de casos de internação em terapia intensiva (base SRAG) e o número de casos de covid-19 com internação hospitalar (base SRAG).

Tabela 13 Risco de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 dado que infectou e internou por covid-19, de acordo com a faixa etária

Faixa etária	Risco
6 meses a 1 ano	95,64%
1 a 2 anos	95,97%
2 a 3 anos	95,12%
3 a 4 anos	95,46%
4 a 5 anos	95,03%

O número de casos de covid-19 (Tabela 14) com internação hospitalar em terapia intensiva foi estimado de acordo com o risco de internação em terapia intensiva (Tabela 13) em relação ao número de casos internados (Tabela 12).

Tabela 14 Número estimado de casos de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	2.498	2.478	2.456	2.433	2.409
1 a 2 anos	2.248	2.230	2.211	2.190	2.169
2 a 3 anos	1.328	1.318	1.306	1.294	1.281
3 a 4 anos	1.006	998	989	980	971
4 a 5 anos	780	774	767	760	752

O número de casos de covid-19 com internação hospitalar em terapia intensiva no grupo vacinados considerou o mesmo risco basal do grupo de não vacinados. O número estimado de casos de covid-19 com internação hospitalar em terapia intensiva no cenário com vacinação é apresentado na Tabela 15.

Tabela 15 Número estimado de casos de internação hospitalar em terapia intensiva por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	1.257	1.247	1.236	1.224	1.212
1 a 2 anos	1.131	1.122	1.113	1.102	1.091
2 a 3 anos	668	663	657	651	645
3 a 4 anos	552	548	543	538	532
4 a 5 anos	428	424	421	417	413

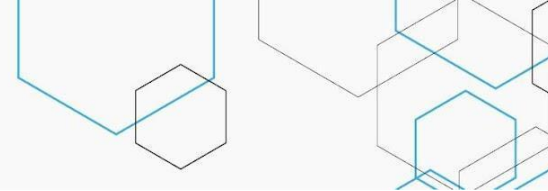
O total de internados em enfermaria no cenário atual (Tabela 16) e alternativo (Tabela 17) foi estimado pela diferença no número de internados e internados em terapia intensiva. O número de casos leves de covid-19 no cenário atual (Tabela 18) e alternativo (Tabela 19) foi estimado pela diferença entre o número de contaminados e o número de internados.

Tabela 16 Número estimado de casos de internação hospitalar em enfermaria por covid-19 no cenário atual (sem vacinação)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	114	113	112	111	110
1 a 2 anos	94	94	93	92	91
2 a 3 anos	68	68	67	66	66
3 a 4 anos	48	47	47	47	46
4 a 5 anos	41	40	40	40	39

Tabela 17 Número estimado de casos de internação hospitalar em enfermaria por covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	57	57	56	56	55
1 a 2 anos	48	47	47	46	46
2 a 3 anos	34	34	34	33	33
3 a 4 anos	26	26	26	26	25
4 a 5 anos	22	22	22	22	22


Tabela 18 Número estimado de casos leves de covid-19 no cenário atual (sem vacinação)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	15.004	14.883	14.754	14.616	14.473
1 a 2 anos	47.532	47.151	46.740	46.303	45.850
2 a 3 anos	45.429	45.065	44.672	44.254	43.821
3 a 4 anos	40.503	40.179	39.828	39.456	39.070
4 a 5 anos	38.209	37.903	37.572	37.220	36.856

Tabela 19 Número estimado de casos leves de covid-19 no cenário alternativo (com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos)

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	9.228	9.154	9.075	8.990	8.902
1 a 2 anos	28.671	28.441	28.193	27.929	27.656
2 a 3 anos	27.322	27.104	26.867	26.616	26.355
3 a 4 anos	30.118	29.877	29.616	29.339	29.052
4 a 5 anos	28.379	28.151	27.906	27.645	27.374

Considerando os custos dos casos leves, internação em enfermaria e em terapia intensiva, o impacto orçamentário foi estimado para o cenário atual (Tabela 20) e para o cenário alternativo (Tabela 21).

Tabela 20 Custos estimados do impacto orçamentário no cenário atual

Faixa etária/ano	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
6 meses a 1 ano	94.935.564	94.175.118	93.353.282	92.480.249	91.575.598
1 a 2 anos	90.760.441	90.033.438	89.247.745	88.413.106	87.548.241
2 a 3 anos	56.466.231	56.013.929	55.525.114	55.005.847	54.467.774
3 a 4 anos	43.708.400	43.358.290	42.979.917	42.577.971	42.161.470
4 a 5 anos	34.980.669	34.700.469	34.397.649	34.075.965	33.742.630

Tabela 21 Custos estimados do impacto orçamentário no cenário alternativo

Faixa etária/ano	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
6 meses a 1 ano	197.092.735	195.513.997	193.807.810	191.995.332	190.117.216
1 a 2 anos	344.528.353	341.768.637	338.786.133	335.617.827	332.334.782
2 a 3 anos	327.223.890	324.602.785	321.770.082	318.760.909	315.642.759
3 a 4 anos	230.259.821	228.415.410	226.422.103	224.304.619	222.110.450
4 a 5 anos	225.396.211	223.590.759	221.639.555	219.566.796	217.418.973

Estimado um custo incremental em cinco anos em torno de cinco bilhões de reais (Tabela 22).

Tabela 22 Impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech em milhões de reais

Faixa etária/ano	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Total
6 meses a 1 ano	102	101	100	100	99	502
1 a 2 anos	254	252	250	247	245	1.247
2 a 3 anos	271	269	266	264	261	1.331
3 a 4 anos	187	185	183	182	180	917
4 a 5 anos	190	189	187	185	184	936
Total	1.004	996	987	978	968	4.932

A estimativa do impacto orçamentário foi avaliada em análises de sensibilidade determinística e probabilística. Os parâmetros foram variados de acordo com a Tabela 23. O custo da vacinação por criança da vacina Pfizer BioNTech foi a variável com maior impacto na estimativa de orçamentária, seguida pelo câmbio do dólar e percentual de desperdício de vacinas (Figura 5). O resultado das análises probabilísticas é sintetizado na figura de boxplot (Figura 6).

Tabela 23 Parâmetros utilizados na análise probabilística do impacto orçamentário.

Descrição do parâmetro	Cenários			Distribuição
	Cenário intermediário	Pior Cenário	Melhor Cenário	
Eficácia para redução de infecção com Pfizer BioNTech	0,80	0,14	0,97	Beta
Eficácia para redução de internação com Pfizer BioNTech	0,97	0,80	1,00	Beta
Eficácia para redução de infecção com Coronavac	0,24	0,21	0,30	Beta
Eficácia para redução de internação com Coronavac	0,75	0,65	0,85	Beta
Câmbio	5,18	5,75	4,59	Gamma
Custo da seringa e agulha	0,21	0,25	0,17	Gamma
Desperdício de vacinas	5,00%	10,00%	0,00%	Uniforme
Vacinação (valor por criança) Pfizer BioNTech (R\$)	204,61	245,54	163,69	Gamma
Vacinação (valor por criança) Coronavac (R\$)	76,85	92,22	61,48	Gamma
Fator de correção da tabela SIGTAP	2,80	1,00	3,00	Uniforme
Custo exames laboratoriais em enfermaria (R\$)	193,82	155,05	232,58	Gamma
Custo exames laboratoriais em CTI (R\$)	480,64	384,51	576,76	Gamma
Custo exames de imagem na enfermaria (R\$)	149,38	119,50	179,26	Gamma
Custo exames de imagem no CTI (R\$)	686,29	549,03	823,55	Gamma
Custo da consulta médica (R\$)	28,00	22,40	33,60	Gamma
Custo do teste de covid (R\$)	130,00	104,00	156,00	Gamma
Custo da infecção leve (R\$)	158,00	126,40	189,60	Gamma
Custo tratamento covid-19 (R\$)	8.209,21	6.567,37	9.851,06	Gamma
Custo da internação em enfermaria (R\$)	7.809,06	6.247,25	9.370,88	Gamma
Custo da internação em CTI (R\$)	36.664,88	29.331,91	43.997,86	Gamma

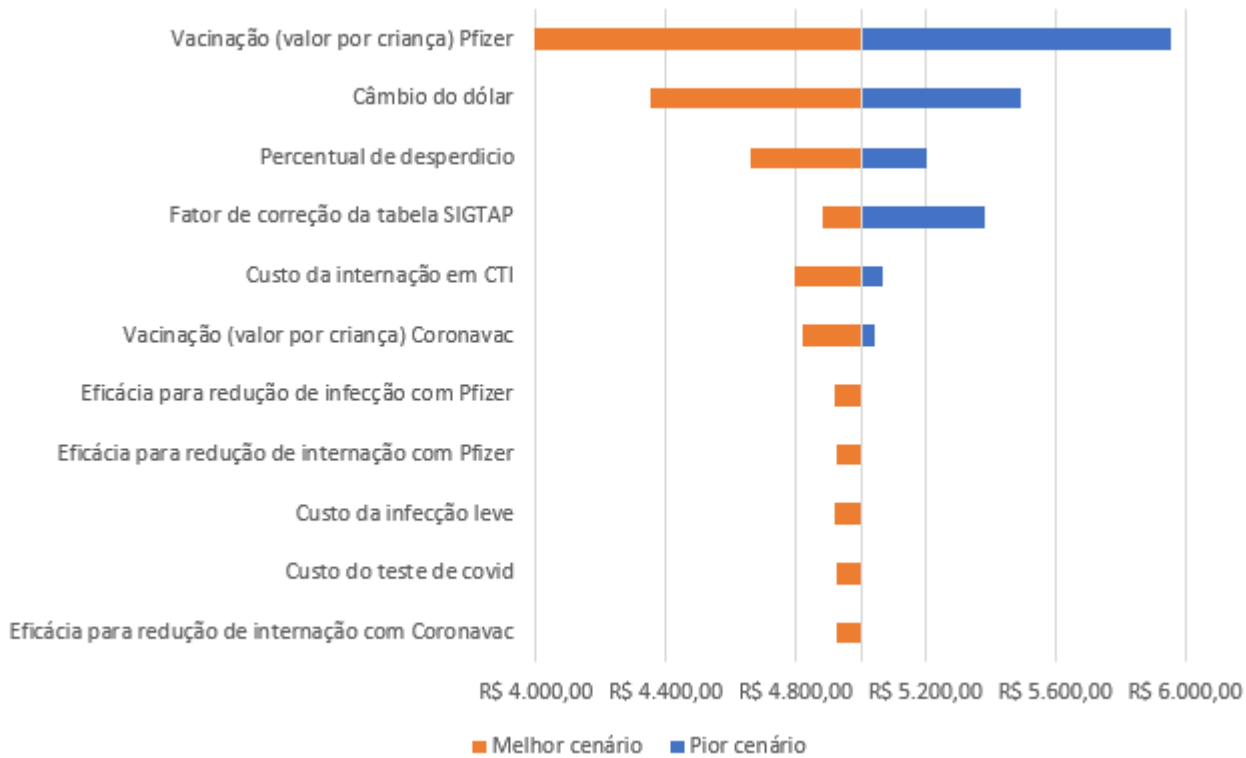


Figura 5 Diagrama de tornado com os parâmetros mais relevantes na análise univariada do modelo da vacina Pfizer BioNTech, valor por milhão de reais.

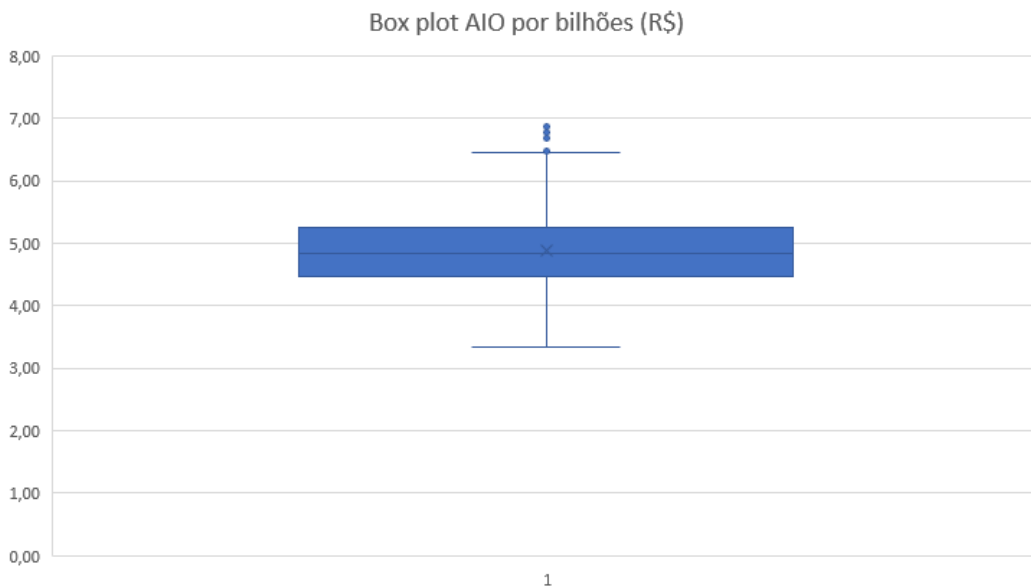
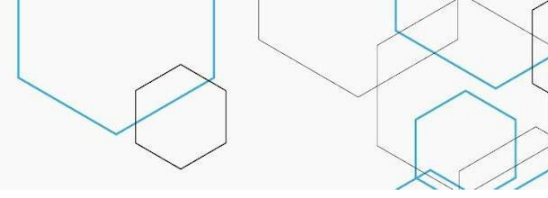


Figura 6 Box plot AIO em cinco anos da vacina Pfizer BioNTech para crianças entre 6 meses e 5 anos incompletos, comparação entre o cenário atual, sem vacinação e um cenário alternativo, com vacinação de 50% da população, 50% com Pfizer BioNTech e 50% com Coronavac® a partir de 3 anos).



9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS E ORGÃOS INTERNACIONAIS

National Institute of Health (NIH)

A vacina da Pfizer/BioNTech foi aprovada pelo FDA e teve seu uso emergencial autorizado pelo instituto de saúde americano para crianças e adolescentes de 6 meses de idade aos 15 anos (38).

Center for Disease Control and Prevention (CDC)

O CDC recomenda que todos com idade de 6 meses ou mais velhos sejam vacinados para a covid-19. As vacinas de mRNA, tanto da Moderna quanto a da Pfizer/BioNTech, atenderam aos critérios de imunoponte, que é a comparação dos níveis de anticorpos neutralizantes pós-vacinação em crianças pequenas com aqueles em adultos jovens nos quais a eficácia foi demonstrada (22).

National Advisory Committee on Immunization (NACI)

O guia canadense de imunizações recomenda que crianças de 6 meses a 4 anos de idade, sem imunocomprometimento de moderado a grave e sem contraindicações para nenhuma das vacinas possam ser imunizadas com uma série primária de três doses da vacina mRNA da Pfizer/BioNTech (39).

European Medicines Agency (EMA)

O comitê de medicamentos humanos da EMA recomendou a inclusão do uso da vacina da Pfizer/BioNTech para crianças de 6 meses a 4 anos considerando uma vacinação primária de três doses (3 microgramas cada) (40).

The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA); National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e National Health Service (NHS)

Não foi encontrada em nenhuma das agências britânicas qualquer recomendação para vacinação de crianças menores de 5 anos com a vacina da Pfizer/BioNTech. A recomendação encontrada no programa de imunização para a vacinação para a covid-19 em crianças foi a de 5 a 11 anos de idade, com dosagem de 10 microgramas (41–43)

Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI)

O grupo consultivo australiano recomenda a vacinação contra a covid-19 para crianças de 6 meses a menos de 5 anos apenas naqueles casos de imunocomprometimento grave, deficiência e aquelas com condições de saúde complexas e/ou múltiplas que aumentam o risco de covid-19 grave (44).

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizou-se busca estruturada no campo de pesquisa da base de dados Cortellis™, a fim de se localizar vacinas para imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos (4 anos, 11 meses e 29 dias) para a prevenção da doença covid-19. A busca foi realizada em novembro de 2022, utilizando-se a seguinte estratégia “Current Development Status (Indication (**Coronavirus disease 19 infection**) Status (Launched or Registered or Pre-registration))”. Essa busca foi complementada pela verificação das listas de vacinas em avaliação e/ou autorizadas para comercialização ou uso emergencial pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA), *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) e *Health Canada* (HC) (45–48).

Diante do caráter dinâmico de desenvolvimento de tecnologias em saúde no contexto pandêmico da covid-19, foram consideradas para inclusão nesta seção apenas vacinas em fase de pré-registro, registradas, lançadas ou com autorização de uso emergencial para a indicação em questão nas agências consideradas. Além disso, todas as tecnologias deveriam ter estudos clínicos de fase 2/3 ou superior, registrados no *ClinicalTrials*, para avaliação da eficácia e segurança para a indicação em questão. Não foi considerada a vacina CoronaVac, visto que ela já é utilizada para a imunização contra a covid-19 (crianças a partir de 3 anos de idade).

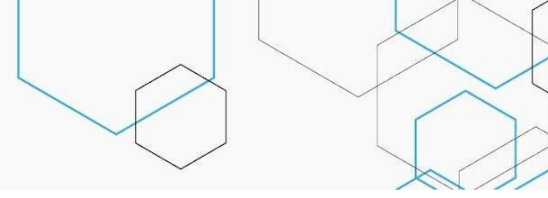
Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se **uma** vacina para imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da doença covid-19 (Quadro 5).

Quadro 4. Vacinas para a imunização ativa contra a Covid-19, causada por SARS-CoV-2, em pessoas com 6 meses a 5 anos incompletos

Princípio ativo	Tipo de vacina	Característica	Nº de doses	Estudos de eficácia	Aprovação
Elasmeran (Moderna)	RNA	mRNA encapsulado por nanopartículas lipídicas	2	Fase 3	EMA: out/2022 FDA: jun/2022 HC: jun/2022

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br; www.fda.gov; www.canada.ca/en/health-canada. Atualizado em novembro de 2022.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; HC – *Health Canada*.



11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados disponíveis até o momento sobre a eficácia e segurança das vacinas para a faixa etária inferior a 5 anos foram baseados em um ensaio clínico randomizado, realizado em período de dominância da variante Ômicron, e que demonstrou eficácia de 80,3% contra infecção sintomática. A magnitude do efeito foi considerada alta e a confiabilidade nas evidências, de acordo com a ferramenta GRADE, foi muito baixa.

O número de casos de covid-19 para os próximos anos também é uma fonte de grande incerteza. Os resultados do modelo de custo-efetividade e impacto orçamentário apresentados devem ser avaliados com cautela frente aos pressupostos adotados.

Os dados disponíveis até o momento sugerem que a vacina Pfizer BioNTech tem bom perfil de segurança e apresenta boa resposta imunogênica para as crianças na idade entre 6 meses e 5 anos incompletos. Em relação aos eventos adversos de miocardite e pericardite, foram considerados raros e de baixo risco pelo CDC, o que não seria motivo para uma recomendação contrária à vacinação.

A avaliação econômica demonstrou-se favorável à vacinação nessa faixa etária analisada, sendo custo-efetiva com uma RCEI de R\$ 3.092,43/AVG para um horizonte temporal *lifetime*. O impacto orçamentário final foi de 4,932 bilhões em cinco anos, aproximadamente 1 bilhão de reais por ano.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes na 12ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 30 de novembro de 2022, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da vacina da Pfizer/BioNTech, para crianças de 6 meses a 5 anos incompletos, na prevenção da covid-19. Para tal decisão, considerou-se as evidências de eficácia, efetividade e segurança e o fato da covid-19 representar uma doença grave na população pediátrica, com letalidade mais elevada em países de média e baixa renda e os dados econômicos estimarem a tecnologia como custo-efetiva (cerca de 32 vezes abaixo do limiar para crianças de R\$105.000,00/AVG). A vacina, além de reduzir complicações e morte em crianças, protege familiares mais vulneráveis como idosos e potencialmente contribui para reduzir a circulação viral e interromper a pandemia.

Cabe destacar, sobre as evidências de eficácia, que foi considerado um ensaio clínico randomizado controlado Fase 2/3, que incluiu crianças entre 6 meses e menos de 5 anos. Os resultados demonstraram que, após 3 doses, a vacina

é 80,3% (13,9% a 96,7%) eficaz em prevenir a covid-19, em período que a circulação da variante Ômicron já era dominante. Apesar da confiabilidade do estudo ser considerada muito baixa, a magnitude do efeito foi considerada muito alta.

Sobre o aspecto de segurança, a miocardite e pericardite foram relatados como eventos adversos raros. Nenhum caso de miocardite ocorreu entre 7.804 crianças de 6 meses a 5 anos nos ensaios clínicos da vacina Moderna e PfizerBioNTech covid-19. Até o momento, a vigilância pós-autorização não detectou um risco aumentado de miocardite e pericardite após a vacinação com mRNA covid-19 em crianças de 6 meses a 5 anos (Pfizer-BioNTech).

Sobre a custo-efetividade da tecnologia, a avaliação econômica demonstrou-se favorável à vacinação de crianças de 6 meses a 5 anos incompletos com a vacina Pfizer/BioNTech, considerada custo-efetiva com uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 3.092,43/AVG para um horizonte temporal *lifetime*.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

13. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 85 foi realizada entre os dias 06/12/2022 e 15/12/2022. Foram recebidas 546 contribuições, sendo 119 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 427 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Das 119 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 96 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. No total, 63 concordaram com a recomendação inicial da Conitec e 56 discordaram.

Perfil dos participantes

Dentre as contribuições, a maior participação foi de pessoas interessadas no tema, indivíduos do sexo feminino, de cor branca, agrupados nas faixas etárias entre 25 e 59 anos e localizados na região Sudeste do país formaram a maioria das contribuições.

Tabela 24. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 85, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	113 (95)
Paciente	13 (11)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	26 (22)
Profissional de saúde	31 (26)
Interessado no tema	43 (36)
Pessoa jurídica	0 (0)
Empresa	0 (0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (1)
Sociedade médica	0 (0)
Organização da Sociedade Civil	5 (4)
Outra	0 (0)

Tabela 25. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 85, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	72 (61)
Masculino	47 (39)
Cor ou Etnia	119 (100)
Amarelo	3 (3)
Branco	92 (77)
Indígena	0 (0)
Pardo	19 (16)
Preto	5 (4)
Faixa etária	119 (100)
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	0 (0)
25 a 39 anos	46 (39)
40 a 59 anos	60 (50)
60 anos ou mais	13 (11)
Regiões brasileiras	119 (100)
Norte	6 (5)
Nordeste	9 (8)
Sul	19 (16)
Sudeste	72 (60)
Centro-oeste	13 (11)

Evidências clínicas

Foram realizadas 32 contribuições, das quais a maioria se posicionou contrária à incorporação. As colaborações se concentraram na preocupação com efeitos adversos, com a efetividade da vacina e com a morbimortalidade pós-vacina nessa faixa etária. Dentre essas, destacam-se:

“A morbimortalidade por Covid19 para essa faixa etária não supera as possibilidades dos efeitos adversos”.

“Existem evidências científicas sobre riscos de miocardite e pericardite, inclusive pela própria ANVISA. Países da Europa apontam riscos à vacinação de crianças e não recomendam a mesma.”

Algumas contribuições afirmam que a vacinação é efetiva e, portanto, deveria ser incorporada. Destacam-se:

“Vacina já aprovada sem restrições na maioria dos países e foi avaliada pelos órgãos reguladores”

“Percentual de mortes e hospitalizações de bebês até 1 ano por covid é a maior no momento, juntamente com idosos que já possuem vacina”

Sete anexos foram enviados nas contribuições técnico-científicas, sendo quatro favoráveis e três desfavoráveis à incorporação da vacina.

Entre os anexos desfavoráveis, foi apresentada uma carta aberta encaminhada ao Ministro da Saúde neozelandês apresentando um estudo particular com dados contrários ao uso da vacina para covid-19, citando que essas poderiam causar danos aos pacientes. Parte da argumentação vinha de notificações de eventos adversos causados por diversas vacinas, entretanto, tais documentos já foram abordados neste relatório. Outro documento apresentava um apanhado de resumos de publicações sobre imunologia e de outras medicações, sem, contudo, focar especificamente na vacina de mRNA. Ambos os documentos não se referiram à população específica avaliadas neste relatório.

Dentre os que foram a favor, dois documentos de sociedades foram reportados por pessoas físicas. Um primeiro, uma Nota Especial das Sociedades Brasileiras de Pediatria e de Imunizações, apresentou um posicionamento favorável à incorporação da vacina Pfizer no Programa Nacional de Imunizações (PNI) para crianças de 6 meses a 4 anos de idade. Outro, um posicionamento das Sociedades Brasileiras de Pediatria (SBP), de Imunizações (SBIIm), de Infectologia (SBI), de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco), fazia considerações sobre o uso da vacina da Pfizer para crianças entre 6 meses e 4 anos. Este documento apresentava o impacto da covid-19 nas crianças menores de 5 anos no Brasil, com números da contaminação obtidos de boletins epidemiológicos e o aumento de formas graves da doença, como a covid-19 longa e a síndrome inflamatória multissistêmica (SIM-P). Citaram ainda as condições a serem cumpridas pela empresa pós-autorização. Por fim, justificam seu posicionamento afirmando que a expectativa de redução do risco de hospitalizações supera os eventuais riscos associados à vacinação.

A empresa fabricante da tecnologia enviou um anexo como forma de contribuição para a consulta pública, apresentando um relatório com dados de aspectos epidemiológicos da covid-19 e o impacto nacional e internacional na população de crianças menores de 5 anos.

“No Brasil, a carga da Covid-19 para crianças menores de 5 anos também é relevante, especialmente, em termos de hospitalização e morte. Entre o início da pandemia em 2020 até 04 de dezembro de 2022, 23.904 crianças entre seis meses e cinco anos foram hospitalizadas em decorrência da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) por Covid-19, sendo que, nesse mesmo período, 804 crianças nesta faixa etária morreram em decorrência da doença.”

A empresa apresenta que quase 65% das mortes por vírus respiratórios nesta faixa etária, desde o início da pandemia, foram causadas pela covid-19. Argumenta ainda que a maior taxa de hospitalização pela doença por 100.000 habitantes é nos menores de 5 anos, inclusive com crescimento mais acentuado ao longo dos anos, conforme mostrado na Figura 7.

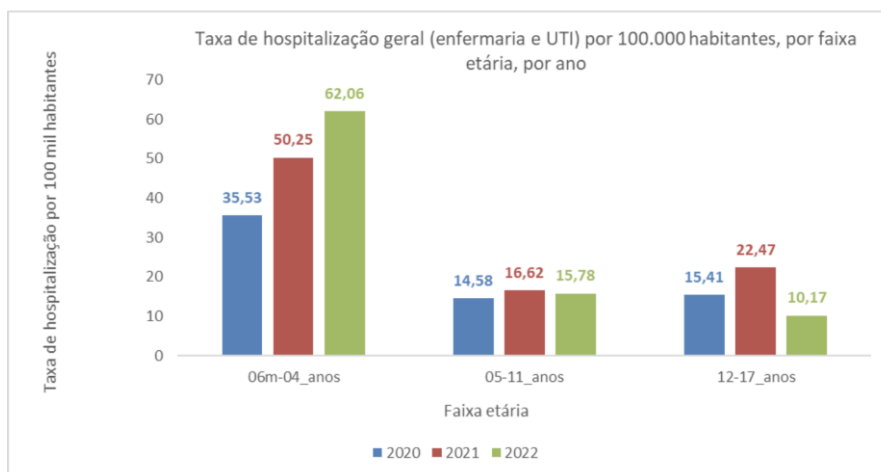


Figura 7. Taxa de hospitalização em enfermaria e UTI de crianças e adolescentes por covid-19 por 100.000 habitantes, por faixa etária e por ano, considerando-se os dados do SRAG do início da pandemia até 4 de dezembro de 2022

O tempo médio de hospitalização em enfermaria, segundo a empresa, foi de 9,9 dias e em UTI, de 12,7, valor próximo ao tempo médio para pacientes acima dos 75 anos. Chamam a atenção ainda para a SIM-P como sequela da covid-19:

“No Brasil, até 04 de dezembro de 2022, foram confirmados 3.367 casos da SIM-P associados à Covid-19 em crianças e adolescentes de 0 a 19 anos, com uma incidência acumulada de 3,3 casos a cada 100.000 crianças e adolescentes. O maior número de notificações ocorreu em crianças de 1 a 4 anos (37,6%; n = 730). As crianças menores de 1 ano representam 11,1% dos casos de SIM-P. Do total de casos

(n = 215), 133 evoluíram para óbito, com uma taxa de letalidade de 6,9%. A maior parte também ocorreu em crianças de 1 a 4 anos (30,1%; n = 40), sendo que os menores de 1 ano representam 18,8% (n = 25).”

O documento cita como evidência clínica o mesmo estudo já avaliado neste relatório, além de apresentar dados de eventos adversos obtidos do VAERS, sistema gerenciado pelo CDC e FDA, também já citados aqui.

Quanto às evidências econômicas, algumas sugestões foram feitas para melhoria do impacto orçamentário, a saber:

- **Solicitação para que o preço da vacina CoronaVac fosse apresentado no relatório final, nos moldes da Tabela 4.** Já está inserido na Tabela 23.
- **Indicaram um erro material na estimativa do IBGE.** Na verdade, foi utilizada uma tabela do IBGE na qual algumas idades eram agrupadas, e na AIO, foram divididas pelo quantitativo de anos naquela categoria. Por isso, os valores apresentados foram iguais. Foi ajustada por outra tabela do IBGE com apresentação da idade, ano a ano, porém com pouca influência no resultado. Abaixo são apresentados os números ajustados (Tabela 26) e o resultado do impacto orçamentário (Tabela 27).
- **Sugere redução dos custos indiretos com a vacinação.** Não faz parte do escopo cálculos de custos indiretos na perspectiva do SUS.

Tabela 26. Estimativa do número de crianças a serem vacinadas no Brasil

Faixa etária/ano	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
6 meses a 1 ano	1.435.506	1.421.758	1.407.611	1.393.302	1.378.960
1 a 2 anos	2.893.955	2.867.562	2.840.209	2.812.044	2.783.552
2 a 3 anos	2.915.851	2.892.195	2.865.860	2.838.565	2.810.449
3 a 4 anos	2.935.261	2.914.722	2.891.101	2.864.795	2.837.534
4 a 5 anos	2.952.977	2.934.361	2.913.842	2.890.249	2.863.971

Tabela 27. Impacto orçamentário da incorporação da vacina Pfizer BioNTech

Faixa etária/ano	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Total
6 meses a 1 ano	R\$ 100.656.618,73	R\$ 99.692.618,81	R\$ 98.700.676,35	R\$ 97.697.304,44	R\$ 96.691.688,72	R\$ 493.438.907,05
1 a 2 anos	R\$ 252.038.625,46	R\$ 249.740.021,84	R\$ 247.357.810,47	R\$ 244.904.880,87	R\$ 242.423.472,37	R\$ 1.236.464.811,02
2 a 3 anos	R\$ 270.947.220,09	R\$ 268.749.053,10	R\$ 266.301.947,59	R\$ 263.765.636,79	R\$ 261.153.036,89	R\$ 1.330.916.894,46

Faixa etária/ano	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Total
3 a 4 anos	R\$ 187.924.717,90	R\$ 186.609.745,99	R\$ 185.097.454,66	R\$ 183.413.261,11	R\$ 181.667.925,44	R\$ 924.713.105,09
4 a 5 anos	R\$ 192.975.013,68	R\$ 191.758.470,90	R\$ 190.417.568,38	R\$ 188.875.782,07	R\$ 187.158.532,87	R\$ 951.185.367,91
Total	R\$ 1.004.542.195,88	R\$ 996.549.910,63	R\$ 987.875.457,44	R\$ 978.656.865,29	R\$ 969.094.656,29	R\$ 4.936.719.085,52

Avaliação econômica

Foram realizadas 21 contribuições neste quesito, e uma parte dos contribuintes destacou a utilização das vacinas como um mecanismo de prevenção, podendo evitar o desenvolvimento de casos graves e, por conseguinte, diminuir os gastos com internações, tratamento e possíveis sequelas.

“A prevenção é comprovadamente menos onerosa ao Estado que o tratamento prolongado com internação”.

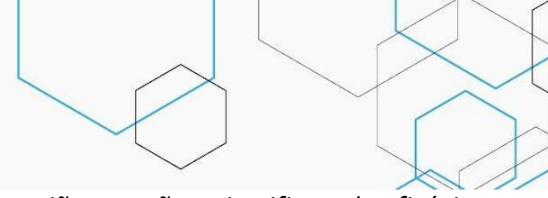
“A vacinação implicará em menos despesas com tratamento clínico e sequelas, além de evitar transtornos para o trabalho dos pais”

Já outra parte das contribuições ressalta que os quadros graves não são comuns nessa faixa etária, sendo preferível o investimento em outros setores de saúde, como:

“Sugiro investir o dinheiro das vacinas em programa de saúde, para melhor a saúde da população. Os estudos têm deixado claro que o risco aumenta com doenças crônicas não tratáveis (DCNT), o foco deveria ser na redução dessas doenças e não um vírus com taxa de mortalidade de 2 a 3%.”

Impacto orçamentário

Foram realizadas 15 contribuições e houve divisões quanto às opiniões sobre a eficácia da vacinação e sobre o impacto orçamentário ser negativo ou positivo para o Estado. Algumas delas foram contrárias aos gastos com a vacina, afirmando que ela não é eficiente. Uma citação diz:



“Um impacto gigante no orçamento da união que não se justifica pela eficácia inexistente dessa vacina, especialmente ao se comparar com os danos que ela pode causar.”

As opiniões favoráveis à incorporação alegam que o custo se justifica em detrimento de gastos futuros com as internações hospitalares por falta de vacinação. Destaca-se:

“Fica mais barato vacinar do que tratar a doença que pode ser grave, necessitando de internação.”

Contribuição além dos aspectos citados

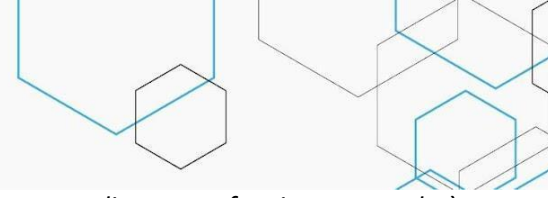
Diversos aspectos foram destacados nessas contribuições, as quais abordaram sobretudo o desejo que a incorporação seja mais rápida e que os pais tenham autonomia quanto à vacinação dos filhos. Dentre as contribuições favoráveis e desfavoráveis à incorporação, respectivamente, destacam-se:

“Espero que essa aprovação aconteça no menor período de tempo possível, uma vez que estamos em período de grande transmissão.”

“Deve ser decisão exclusiva dos pais vacinar seus filhos com essa vacina cujos efeitos colaterais ainda estão em estudo.”

Recomendação preliminar da Conitec

Foram realizadas 96 contribuições, das quais a maioria alega que a vacina não tem eficácia comprovada, além de haver muitas preocupações com os possíveis efeitos adversos a curto e longo prazo. Algumas contribuições manifestaram uma preocupação com a obrigatoriedade da vacinação das crianças, contudo, é importante destacar que este relatório se refere à incorporação da vacina no SUS e não especificamente sua inclusão no PNI. Dentre as opiniões desfavoráveis à incorporação, destacam-se:



“Devido à falta de testes e provas de que o medicamento funciona, somada às evidências de que o medicamento possui efeitos colaterais graves, sou contra a incorporação pelo SUS e obrigatoriedade da vacina.”

“Hoje a Covid é semelhante a um resfriado, com complicações leves e raras. Essas complicações em crianças são extremamente raras, não justificando a exposição a uma vacina ainda sem segurança quanto a possíveis efeitos colaterais graves e/ou irreversíveis a longo prazo.”

“De acordo com o relatório do FDA no qual aprovou a vacina da Pfizer para crianças entre 5 e 11 anos, a avaliação de risco/benefício se justifica apenas em CENÁRIO DE ALTA INCIDÊNCIA (como em 2020) e alta mortalidade, o que não ocorre atualmente.”

Quanto à contribuição apresentada acima, o FDA autorizou emergencialmente o uso da vacina para a idade de 6 meses a 4 anos, da mesma forma que para outras idades, e não cita a incidência de eventos infecciosos como critério para o término desta aprovação, e sim, quando a Secretaria de Saúde e Serviços Humanos (HHS) determinar que deixaram de existir circunstâncias que justifiquem uma mudança nessa conduta.

Dentre as contribuições favoráveis, destacam-se ainda:

“O Brasil não pode desconsiderar o elevado número de internações de crianças com covid. Nessa faixa etária o SARS-COV-2 matou mais do que as demais doenças imunopreveníveis no momento de suas introduções. A vacina demonstrou excelente perfil de segurança.”

“Diante dos riscos que a COVID-19 traz a bebês e crianças e considerando-se a segurança já comprovada das vacinas aprovadas pela ANVISA, é urgente e essencial a incorporação da vacina pediátrica ao SUS.”

13.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 427 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 367 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). No total, 160 concordaram com a recomendação inicial da Conitec e 267 discordaram.

Perfil dos participantes

Todas as contribuições foram realizadas por pessoa física (Tabela 28). Em sua maioria, as contribuições foram enviadas por pessoas do sexo feminino, brancas, com idade entre 18 e 60 anos e oriundas da região Sudeste do país (Tabela 29).

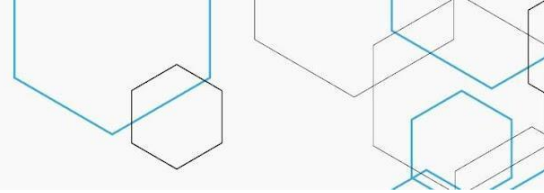
Tabela 28. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 85, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	427 (100)
Paciente	30 (7)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	147 (34)
Profissional de saúde	32 (7)
Interessado no tema	199 (47)
Pessoa jurídica	0 (0)
Empresa	0 (0)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0)
Grupos/associação/organização de pacientes	19 (4)

Tabela 29. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 85, no formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	249 (58,3)
Masculino	178 (41,7)
Cor ou Etnia	
Amarelo	11 (2,6)
Branco	311 (72,8)
Indígena	1 (0,2)
Pardo	92 (21,5)
Preto	12 (2,8)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	9 (2,1)
25 a 39 anos	193 (45,6)
40 a 59 anos	188 (44,4)
60 anos ou mais	33 (7,8)
Regiões brasileiras	
Norte	10 (2,3)
Nordeste	42 (9,8)
Sul	104 (24,4)
Sudeste	229 (53,6)
Centro-oeste	42 (9,8)

Experiência com a tecnologia



Das 427 contribuições recebidas, 269 referiram ter experiência com a tecnologia, sendo a maioria de interessados pelo tema e 29 de profissionais da saúde.

Vinte e sete contribuintes enviaram um total de 33 documentos anexos para embasar suas opiniões, alguns deles com diversos links para outros documentos. A grande maioria dos anexos apresentava opinião contrária à incorporação, quase sempre abordando eventos adversos. Dentre eles, foram incluídos relatos de casos de condições diversas, reportagens jornalísticas, boletins epidemiológicos e notificações de todos eventos adversos relacionados às vacinas de covid, tanto do FDA quanto da VIGIMED/Anvisa. Alguns artigos científicos sobre outras tecnologias também foram enviados, além de relatos de eventos adversos para diferentes imunizantes de covid-19 em outras populações. Também foram anexadas notificações tanto da Anvisa, quanto do CDC sobre o risco de miocardite e pericardite no uso de vacina de mRNA.

Há de se chamar a atenção que esses documentos de notificação sobre eventos adversos das vacinas de covid foram observados na elaboração do relatório, com preocupação destacada, principalmente para eventos adversos mais graves, como miocardite e pericardite. Contudo, as notificações apresentadas na Anvisa e no VAERS, para a população deste relatório, são consideradas raras, de acordo com o número de vacinados e número de notificações. Esses eventos adversos foram identificados particularmente em adolescente e adultos jovens, predominantemente do sexo masculino, acima de 16 anos, que ocorreram principalmente após a segunda dose da vacina. Os documentos chamaram a atenção da sociedade e comunidade médica exatamente para que ficassem atentas a qualquer sintomatologia dessas condições.

Um artigo enviado por um contribuinte interessado no tema chama a atenção exatamente para isso, pois foi analisada a razão entre taxas esperada versus a observada de miocardite após vacinação para a covid com vacina de mRNA. Os resultados apresentados mostraram que as taxas absolutas de miocardite eram baixas e que a razão mais alta foi vista depois da segunda dose de homens entre 18 e 29 anos (49).

Alguns anexos foram favoráveis à incorporação e envolviam reportagens sobre o número de crianças mortas por covid-19, cartas e documentos particulares citando o apoio à incorporação, assim como uma carta da SBP e SBIm concordando com a aprovação da vacina para crianças menores de 5 anos.

Experiência como paciente

Alguns contribuintes se identificaram como pacientes na participação da consulta pública, no entanto, nenhum deles apresentou experiência direta com a faixa etária em questão, e abordaram apenas a vacina para seu uso pessoal na população adulta.

Efeitos positivos

Entre os que foram a favor da incorporação no SUS, pontuaram que o uso da vacina por crianças foi recomendado por agências como a Anvisa e FDA.

“Urge a disponibilização de vacinas contra a COVID19 para atingir todas as crianças brasileiras de 6 meses a 5 anos incompletos. Segundo o Ministério da Saúde, 1.665 crianças até 5 anos morreram de COVID19. Atualmente, essas mortes podem ser evitadas com vacina segura e eficaz, conforme FDA e ANVISA.”

Efeitos negativos

Entre os que consideram que a vacina não deve ser incorporada no SUS, foram citados principalmente os riscos dos possíveis eventos adversos e questionamentos sobre as evidências de eficácia.

“É um fármaco experimental, com potenciais efeitos colaterais graves.”

“Não há evidências de eficácia e de efeitos colaterais aceitáveis.”

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Dos 147 familiares, amigos ou cuidadores de pacientes participaram da consulta pública, 61 se opuseram à incorporação da vacina. Dentre as justificativas, os participantes pontuam que a avaliação do imunizante ainda está em fase experimental e que há a experiência de efeitos colaterais diversos.

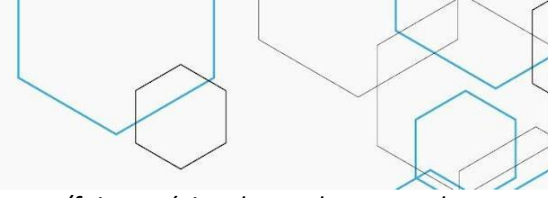
Efeitos negativos

“É experimental e tem provocado inúmeros efeitos colaterais graves.”

Pontos positivos

Entre os 84 que colaboraram opinando positivamente quanto à incorporação da vacina, apresentaram a importância da imunização e a aprovação de uso por outras agências internacionais.

“Acredito que a vacina contra a COVID-19 para o público infantil de 6 meses a 5 anos incompletos deva ser incorporada ao SUS para que haja a imunização total da



população brasileira, sem faltar qualquer grupo/faixa etária, de modo que todos estejam protegidos de variantes ou subvariantes do vírus.”

“Imunização é investir na vida e um direito das crianças brasileiras.”

“As vacinas foram aprovadas pelas autoridades competentes e é urgente proteger as crianças”.

Experiência como profissional de saúde

Entre os que como contribuíram como profissionais de saúde, houve divergência em relação à incorporação da vacina. Alguns relataram sobre a segurança e eficácia da vacinação; já outros comentam sobre os possíveis efeitos colaterais e a etapa de pesquisa clínica da vacina considerada inconclusiva.

Pontos positivos

“Estudos, FDA, ANVISA, Sociedades Médicas já comprovaram a segurança, eficácia e necessidade da aplicação urgente das vacinas covid em crianças.”

Pontos negativos

“Vacina ineficaz e plena em efeitos colaterais danosos.”

“Não é seguro o medicamento.”

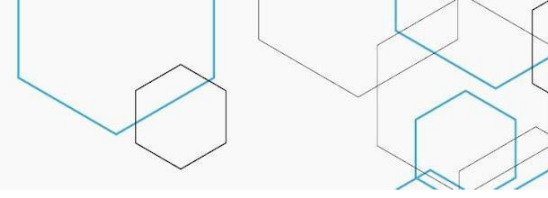
Experiência como interessado no tema

Efeitos positivos

Aqueles que se posicionaram favoráveis à incorporação disseram sobre o direito das crianças para se imunizarem e a importância da proteção da saúde das mesmas pela vacinação.

“Vacina já liberada pela ANVISA e único público que ainda não foi incluído na lista de vacinação, que é urgente, já que mesmo crianças sem comorbidades morreram ou precisaram ser hospitalizadas pela doença.”

“Indubitavelmente, as crianças brasileiras, têm o direito também a saúde!”



Efeitos negativos

A maioria dos participantes considera que a vacina não deva ser incorporada. Questionaram a segurança e eficácia do imunizante e a quantidade de estudos disponíveis sobre o uso da vacina.

“ESSAS VACINAS NÃO TÊM EFICÁCIA CONTRA COVID, MAS TEM EFICÁCIA PARA MATAR PESSOAS”

“Poucos estudos a respeito, diversos efeitos colaterais alguns ainda nem descobertos, e doença já controlada.”

Experiência com outra tecnologia

Das 427 contribuições recebidas, 257 referem ter experiência com outra tecnologia, sendo a maioria de interessados pelo tema, e dez de profissionais da saúde.

Experiência como paciente

Entre os que se referiram como pacientes colaboraram com a consulta, apresentaram sua experiência com outras tecnologias. Foram relatadas neste tópico tecnologias como as várias vacinas para covid-19 e medicamentos como corticóide, antibióticos, anticoagulantes, antiparasitários, analgésicos, produtos naturais entre outros. Foram descritos os benefícios do tratamento com as tecnologias citadas, principalmente relacionados a melhora dos sintomas ou ao desenvolvimento de quadros leves e seus efeitos colaterais.

Efeitos positivos

“Primeira infecção antes da vacina fiquei 10 dias na UTI. Segunda infecção após vacinas tive sintomas leves e tomei apenas paracetamol em casa”

“Estive em ambientes expostos à Covid-19, mas não desenvolvi sintomas da doença após a vacinação (duas das doses que tomei foram da Pfizer).”

Efeitos negativos

“Após a vacinação tive mais reações, como febre alta, dor nas articulações, calafrios e sensação de dormência no braço.”

“Minha mãe ficou internada durante 16 dias, após uso da segunda dose da vacina. Na primeira dose ela se queixava de formigamentos dos membros.”

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Alguns contribuintes colaboraram como cuidadores ou responsáveis de pacientes. Apontaram, em sua maioria, sobre a melhora dos sintomas com o uso de medicações no tratamento pessoal para covid-19 e sobre os efeitos colaterais dos imunizantes.

Efeitos positivos

“A vacina Coronavac protegeu meu filho de 4 da nossa infecção. Não teve nenhum efeito colateral ou reação quando recebeu as doses da vacina.”

Efeitos negativos

“Cobertura inócua da Coronavac para idoso que contraiu covid-19 e morreu e AVC seguido de trombose e morte após vacinação com Astra-Zeneca.”

“Infelizmente, perdi 2 entes que foram imunizados. Um deles, com 2 doses, foi acometido pela doença e veio a óbito.”

Experiência como profissional de saúde

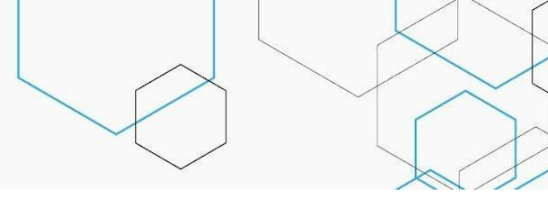
Nesse grupo, as colaborações recebidas relataram tecnologias como outras vacinas para covid-19, medicamentos como antibióticos, antiparasitários, antimaláricos, suplementos e vitaminas. Foram descritos o benefício do tratamento com as tecnologias citadas, principalmente relacionada a melhora dos sintomas ou ao desenvolvimento de quadros leves e seus efeitos colaterais.

Efeitos positivos

Sobre as medicações acima citadas:

“a redução no tempo de evolução, sintomatologia e de certo modo na mortalidade.”

“Superação do quadro agudo com redução de internações e zero óbitos.”



Efeitos negativos

“Aumento do risco de sangramento, principalmente em pacientes idosos”

“muitos efeitos colaterais” (Sobre o uso de outra vacina)

Experiência como interessado no tema

Não houve contribuições na seção de experiência pelos interessados no tema.

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Houve 427 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo que 160 concordaram e 267 discordaram. Dentre essas, somente 367 contribuições foram avaliadas por descreverem os motivos de sua opinião. Os assuntos abordados pelos participantes foram principalmente sobre a segurança e eficácia da vacina, além da ausência de estudos sobre eventos adversos a longo prazo neste grupo etário. Também foi mencionada a morbimortalidade da covid-19 nesta população, além do vírus da covid-19 em circulação atualmente ser diferente daquele em que o imunizante foi baseado. Também foi mencionado o direito universal à saúde da população brasileira e questionada a obrigatoriedade da imunização nessa faixa etária.

Concordância

“Tendo as crianças dessa faixa etária um sistema imunológico imaturo e alta probabilidade de desenvolverem formas graves da doença, demandando internação hospitalar, e também considerando os altos índices de óbitos nesse público durante a pandemia, acredito ser essencial fornecer essa proteção.”

“É extremamente importante que as crianças tenham o direito de serem vacinadas considerando a taxa de letalidade infantil por covid 19, a doença prevenível que mais apresenta óbitos no nosso país atualmente. “

“[...] Será mais seguro para as crianças que convivem em escolas, berçários e famílias e que estão imunologicamente desprotegidos.”

Discordância

“Não há estudos suficientes sobre as consequências a longo prazo com o uso das vacinas contra COVID”

“Há ainda muitas dúvidas quanto à validade desta ação, a proposta deve ser permitida opcionalmente a quem desejar sem nenhum tipo de restrição a quem for contra.”

“Os casos atualmente são brandos. Crianças não têm tido complicações... Os efeitos colaterais são muitos e vários ainda desconhecidos. Por fim, não evita contrair e transmitir o vírus. “

13.3 Avaliação global das contribuições

Após a exposição das contribuições da consulta pública, foram discutidos entre os membros do Comitê pontos que poderiam ser incluídos no relatório como alguns dados relativos à tecnologia, esquema vacinal, dados de epidemiologia da doença para a população específica, entre outros. Foi discutida a classificação do GRADE e a certeza nas evidências apresentadas, já que, devido a não termos acesso ao estudo publicado, ficou prejudicada em sua análise plena. Embora a certeza nas evidências de eficácia e segurança tenham sido penalizadas por isso e classificadas como muito baixa, outros aspectos foram trazidos à discussão em favor da incorporação da tecnologia. O fato de o resultado apresentado para a população específica ser de alta magnitude de efeito na eficácia contra infecção; da vacina ser considerada segura, inclusive para os riscos de eventos adversos graves como miocardite e pericardite; e o resultado de imunogenicidade, que demonstrou resposta adequada para a GMR de título de anticorpos neutralizantes, influenciaram a discussão. Foi citada a transportabilidade dos resultados de ponte imunológica como um fator a ser considerado na classificação da qualidade da evidência. As evidências foram consideradas suficientes e adequadas para uma recomendação favorável.

Outros fatores foram discutidos, como a vacina estar aprovada em muitos países para pacientes entre 6 meses e 5 anos incompletos, a gravidade da doença, incluindo risco de SIM-P e a letalidade nessa faixa etária. A custo-efetividade apresentada também foi outro ponto em favor da tecnologia.

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. Desse modo, a Comissão optou por manter a recomendação favorável com revisão no intervalo de um ano.

14. Solicitações Conselho Federal de Medicina

O Conselho Federal de Medicina (CFM) enviou um e-mail com solicitações e sugestões a serem ajustadas neste relatório após o término do período de consulta.

- *Apresentação de resultados de morbidade e mortalidade nessa faixa etária, justificando a maior necessidade de cobertura das crianças, e não só daquelas com comorbidades;*
- *Ajuste no tópico sobre a ficha técnica da Tecnologia;*
Foram acrescentadas informações adicionais no Apêndice 1.
- *Sugestão de inclusão na busca nos documentos, além do CDC e FDA, da Anvisa EMA. Também solicitam incluir os estudos cujos desfechos demonstraram o atingimento dos títulos de anticorpos em níveis similares aos atingidos em adultos jovens (estudos de ponte imunológica);*
Dados da busca na Anvisa e EMA foram acrescentados no Apêndice 2. O mesmo estudo citado no CDC foi o utilizado nas duas agências pesquisadas. Dados mais detalhados dos resultados de ponte imunológica deste estudo também foram citados, incluindo uma análise do GRADE do desfecho solicitado;
- *Inclusões de evidências de segurança;*
Além dos dados de acompanhamento pós-comercialização já descritos no item 6.4 deste relatório, ainda foram acrescentadas mais informações de segurança ao fim do Apêndice 2.
- *Inclusão de justificativa pela escolha dos dados do ano 2021 como base para o modelo desenvolvido;*
Os dados inseridos no modelo correspondem ao ano de 2021 da pandemia, pois quando da construção do modelo, ainda não havia dados completos das bases para metade do ano de 2022. Caso fossem considerados dados apenas dos 6 primeiros meses, o grande número de casos dos meses de janeiro e fevereiro, referentes a entrada da variante Ômicron, poderiam enviesar as estimativas anuais.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL

Pelo exposto, os membros da Conitec, em sua 13ª Reunião Extraordinária, no dia 21 de dezembro de 2022, deliberaram por maioria simples recomendar a incorporação da vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU da Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização, no SUS.

Os membros da Conitec consideraram que embora a confiança na evidência tenha sido considerada muito baixa, diversos outros aspectos deveriam ser considerados na aprovação do uso no SUS, como a situação epidemiológica em crianças menores de 5 anos, a letalidade da doença, a magnitude de efeito e a transportabilidade de resultados de imunogenicidade. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 794/2022.

PORTARIA SCTIE/MS Nº 181, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde- SUS, a Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU da Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização.

Ref.: 25000.133266/2022-82, 0031059256.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde SUS, a Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU da Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

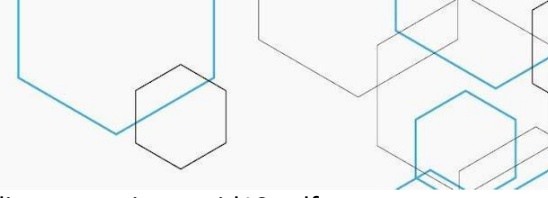
17. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 26]. 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>
2. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Painel Coronavírus Brasil [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://covid.saude.gov.br>
3. Our World in Data. Daily new confirmed COVID-19 cases per million people [Internet]. COVID-19 Data Explorer. 2022 [cited 2022 Dec 20]. Available from: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?facet=none&Metric=Confirmed+cases&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false&country=~BRA>
4. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico N° 143- Boletim COE Coronavírus [Internet]. Brasília; 2022 Dec [cited 2022 Dec 21]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-143-boletim-coe-coronavirus/view>
5. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT, et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 10;21(7):2657.
6. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020 Jul 21;324(3):259.
7. González-Dambrauskas S, Vásquez-Hoyos P, Camporesi A, Díaz-Rubio F, Piñeres-Olave BE, Fernández-Sarmiento J, et al. Pediatric Critical Care and COVID-19. *Pediatrics.* 2020 Sep 1;146(3).
8. Campos L, Almeida R, Goldenzon A, Rodrigues M, Sztajnbok F, Lino K, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MIS-C) Temporally Associated With COVID-19 - An Update. *Residência Pediátrica.* 2021;11(1).
9. Fernández-Sarmiento J, de Souza D, Jabornisky R, Gonzalez GA, Arias López M del P, Palacio G. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee. *BMJ Paediatr Open.* 2021 Feb;5(1):e000894.
10. Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. Pesquisadores analisam o impacto da Covid-19 entre crianças de 6 meses a 3 anos [Internet]. 2022 Jul [cited 2022 Dec 23]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/pesquisadores-analisam-o-impacto-da-covid-19-entre-criancas-de-6-meses-3-anos>

11. Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. Covid-19 mata dois menores de 5 anos por dia no Brasil [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 21]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-mata-dois-menores-de-5-anos-por-dia-no-brasil>
12. UNICEF. COVID-19 confirmed cases and deaths. Age- and sex-disaggregated data [Internet]. UNICEF Data. 2022 [cited 2022 Dec 23]. Available from: <https://data.unicef.org/resources/covid-19-confirmed-cases-and-deaths-dashboard/>
13. Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz. Covid-19: Brasil registra uma morte por dia entre crianças de 6 meses a 5 anos em 2022 [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 21]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-brasil-registra-uma-morte-por-dia-entre-criancas-de-6-meses-5-anos-em-2022>
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Covid-19: Anvisa aprova vacina da Pfizer para crianças entre 6 meses e 4 anos [Internet]. Brasília; 2022 Jul [cited 2022 Aug 27]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/covid-19-anvisa-aprova-vacina-da-pfizer-para-criancas-entre-6-meses-e-4-anos>
15. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020 Oct 22;586(7830):589–93.
16. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz L, Vormehr M, et al. Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jul 17 [cited 2022 Aug 27]; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.17.20140533v1.full.pdf+html>
17. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 17;383(25):2439–50.
18. ClinicalTrials.gov. A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an RNA Vaccine Candidate Against COVID-19 in Healthy Children and Young Adults. Identifier: NCT04816643. 2021.
19. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate Safety, Tolerability & Immunogenicity of BNT162b2 in Immunocompromised Participants ≥2 Years. Identifier: NCT04895982. 2021.
20. PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE. EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF THE PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE TO PREVENT CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) [Internet]. FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS ADMINISTERING VACCINE (VACCINATION PROVIDERS). 2022 [cited 2022 Aug 27]. Available from: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=14471>
21. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). BNT162b2 (COVID-19 Vaccine, mRNA) 6 Months Through 4 Years of Age [Internet]. 2022 Jun [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-06-17-18/05-COVID-Gruber-508.pdf>

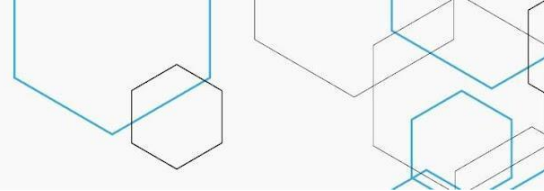
22. Fleming-Dutra KE, Wallace M, Moulia DL, Twentyman E, Roper LE, Hall E, et al. Interim Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Moderna and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines in Children Aged 6 Months–5 Years — United States, June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Jul 1;71(26):859–68.
23. Hause AM, Marquez P, Zhang B, Myers TR, Gee J, Su JR, et al. *MMWR - COVID-19 mRNA Vaccine Safety Among Children Aged 6 months to 5 Years — United States, June 18, 2022 - August 21, 2022* [Internet]. 2022 Sep [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7135a3.htm>
24. ClinicalTrials.gov. Determining Reactogenicity and Immunogenicity of Delayed COVID-19 Vaccine Schedule in Children. Identifier: NCT05329064. 2022.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical Considerations: Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults. 2022 Jul.
26. TreeAge Software. TreeAge Pro 2020, R2. Williamstown, MA;
27. Secretaria de Estado de Saúde - Rio de Janeiro. Sistema de Vigilância Epidemiológica da Gripe – SIVEP-Gripe Casos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) [Internet]. Rio de Janeiro; 2021 Oct [cited 2022 Mar 3]. Available from: http://sistemas.saude.rj.gov.br/tabnetbd/sivep_gripe/SIVEP_Gripe.pdf
28. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação por sexo e idade: 2010-2060 [Internet]. Projeções da População. 2018 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=resultados>
29. Instituto Nacional de Cardiologia (INC). Dados modelo COVID-19 - vacinas [Internet]. Vol. 1, Mendeley. Instituto Nacional de Cardiologia; 2021 [cited 2022 Aug 27]. Available from: <https://data.mendeley.com/datasets/k3tm724j2c/1>
30. Ministério da Saúde. Sistema de Informação sobre Mortalidade – SIM [Internet]. Conjuntos de dados - Open Data. 2021 [cited 2022 Mar 3]. Available from: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/sim-2020-2021>
31. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 2018 [cited 2022 Aug 16];1:0–118. Available from: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
32. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner HL, Yoon SK, Meece J, et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Apr 2;70(13):495–500.

33. Ministério da Saúde. Uso de limiares de custo efetividade nas decisões em saúde - Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília; 2022 Nov.
34. ClinicalTrials.gov. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccine , Inactivated in Children and Adolescents. Identifier: NCT04992260. ClinicalTrials.gov; 2022.
35. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 11^a Reunião Extraordinária Pública da Diretoria Colegiada da Anvisa. Youtube. 2022.
36. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. New England Journal of Medicine. 2021 Nov 4;385(19):1761–73.
37. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções da População [Internet]. Tabela 7358 - População, por sexo e idade. 2022 [cited 2022 Aug 16]. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/7358>
38. National Institutes of Health (NIH). Which COVID-19 vaccines are available in the United States? [Internet]. Understanding COVID-19 Vaccines. 2022 [cited 2022 Nov 21]. Available from: <https://covid19.nih.gov/covid-19-vaccines#understanding-covid-19-vaccines>
39. Public Health Agency of Canada. Recommendations on the use of Pfizer-BioNTech Comirnaty (3 mcg) COVID-19 vaccine in children 6 months to 4 years of age [Internet]. National Advisory Committee on Immunization (NACI): Statements and publications. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2022 [cited 2022 Nov 21]. p. 1–27. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-pfizer-biontech-comirnaty-3-mcg-covid-19-vaccine-children-6-months-4-years.html#wb-cont>
40. European Medicines Agency (EMA). EMA recommends approval of Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines for children from 6 months of age [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age>
41. UK Health Security Agency. COVID-19 vaccination programme. 2022 Sep 22 [cited 2022 Nov 21]; Available from: [https://www.gov.uk/government/collections/covid-19-vaccination-programme#protocols-and-patient-group-directions-\(pgds\)](https://www.gov.uk/government/collections/covid-19-vaccination-programme#protocols-and-patient-group-directions-(pgds))
42. National Health Service (NHS). Coronavirus (COVID-19) vaccine. 2022 Oct 4 [cited 2022 Nov 21]; Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/coronavirus-vaccine/>
43. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19 [Internet]. 2022 Mar [cited 2022 Mar 3]. Available from:



<https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>

44. The Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Clinical recommendations for COVID-19 vaccines. 2022.
45. Brasil. Governo Federal. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. gov.br. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>
46. United States Government. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. web site. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.fda.gov/>
47. European Medicines Agency - Science Medicines Agency. Medicines [Internet]. web site. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
48. Health Canada. Drug and vaccine authorizations for COVID-19: List of applications received [Internet]. Government of Canada. [cited 2022 Nov 30]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/authorization/applications.html#wb-auto-4>
49. Naveed Z, Li J, Spencer M, Wilton J, Naus M, García HAV, et al. Observed versus expected rates of myocarditis after SARS-CoV-2 vaccination: a population-based cohort study. *Can Med Assoc J.* 2022 Nov 21;194(45):E1529–36.
50. VIPER Group COVID19 Vaccine Tracker Team. Covid-19 Vaccine Tracker [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 14]. Available from: <https://covid19.trackvaccines.org/>
51. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, Gerência-Geral de Produtos Biológicos RSTCÓ e P de TAG. PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO [Internet]. Brasília; 2022 Sep [cited 2022 Dec 23]. Available from: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/PPAM__CORMINATY_AMPLIACAO_DE_USO_6_meses_a_5_anos_final1.pdf
52. European Medicines Agency (EMA). EMA/890761/2022. Assessment report on extension of marketing authorisation [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/comirnaty-h-c-005735-x-0138-epar-assessment-report-extension_en.pdf
53. OpenVAERS. VAERS COVID Vaccine Myo/Pericarditis Reports [Internet]. VAERS COVID Vaccine. 2022 [cited 2022 Dec 21]. Available from: <https://openvaers.com/covid-data/myo-pericarditis>
54. European Medicines Agency (EMA). Base de dados europeia de notificações de reações adversas medicamentosas suspeitas [Internet]. Eudravigilance. [cited 2022 Dec 22]. Available from: <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>



APÊNDICES

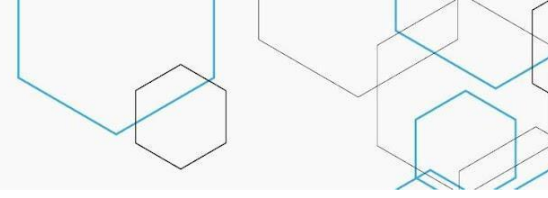
Apêndice 1

Quadro 5. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Vacina
Princípio ativo	BNT162b2
Nome comercial	Comirnaty®
Apresentação	Cada frasco ampola contém 10 doses de 0,2 mL para uso intramuscular.
Detentor do registro	Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda
Fabricante	Pfizer (Wyeth Indústria farmacêutica) e BioNTech Manufacturing Marburg GmbH
Indicação aprovada na Anvisa	Indicada para imunização ativa de crianças entre 6 meses e 5 anos de idade incompletos para prevenção da doença Covid-19 causada pelo SARS-CoV-2.
Posologia e forma de administração	O esquema primário de vacinação é composto por 3 doses de 0,2mL equivalente a 3µg. As duas primeiras doses devem ser administradas com três semanas de intervalo, seguidas por uma terceira dose administrada pelo menos oito semanas após a segunda dose. A vacina deve ser diluída com 2,2ml de solução fisiológica (NaCl a 0,9%), antes do uso e administrada por via intramuscular na face anterolateral da coxa ou no músculo deltóide (braço). <u>A tampa do frasco é da cor vinho</u> , a fim de facilitar a identificação das equipes de saúde, uma vez que o uso de tampas de cores diferentes é uma estratégia para evitar erros de administração, já que existem diferentes dosagens de acordo com cada faixa etária. Essa vacina (tampa vinho) não deve ser administrada em indivíduos com idade ≥ 5 anos.
Armazenamento	A vacina pode ser armazenada sob congelamento ou refrigeração. Sob congelamento entre -90°C e -60°C, tem validade de 1 ano. Fora do congelamento, o frasco fechado deve ser armazenado em geladeira entre 2°C e 8°C durante período único de 10 semanas, e não deve exceder a data de validade original. Antes do uso, os frascos fechados podem ser armazenados por até 12 horas em temperaturas entre 8°C e 30°C. Alternativamente, os frascos individuais congelados podem ser descongelados durante 30 minutos a temperaturas até 30 °C para utilização imediata. Uma vez descongelada a vacina não deverá ser congelada novamente. Durante o armazenamento minimizar a exposição de luz ambiente e evitar a exposição à luz solar direta e à luz ultravioleta. Os frascos descongelados podem ser manuseados em luz ambiente.
Patente	Não localizada

Fonte: Bula ANVISA

Aspectos regulatórios: A vacina BNT162b2 está aprovada em 149 países (50).



- A ANVISA autorizou a ampliação de uso da vacina BNT162b2 para imunização contra covid-19 em crianças entre 6 meses e 4 anos em 16/09/2022.

Contraindicações: a vacina não deverá ser administrada a indivíduos com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da vacina.

Cuidados e precauções:

- Devem ser usadas seringas e/ou agulhas de baixo volume morto, uma vez que se seringas ou agulhas padrão forem usadas pode não haver volume suficiente para extrair as 10 doses de vacina em cada frasco. Se a quantidade de vacina remanescente no frasco não puder fornecer a dose completa (0,2 mL), este deve ser descartado com o volume remanescente. Os frascos diluídos devem ser marcados com data e hora e após a diluição conservados entre 2° C e 25° C e utilizados dentro de 12 horas.
- Esta vacina não deve ser usada por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica ou do cirurgião dentista.
- A vacinação deve ser adiada em indivíduos que apresentem doença febril aguda grave ou infecção aguda.
- Os dados sobre indivíduos imunocomprometidos são limitados, entretanto não existem preocupações de segurança específicas para essa população. A bula prevê que pacientes gravemente imunocomprometidos podem receber uma dose de vacina adicional como parte da vacinação primária. Não existem orientações específicas para a população pediátrica.
- A intercambialidade com outras vacinas contra Covid-19, para completar a primovacinação ainda não foi estabelecida. A vacinação primária em crianças de 6 meses até 5 anos incompletos deve contemplar as 3 doses da vacina BNT162b2.

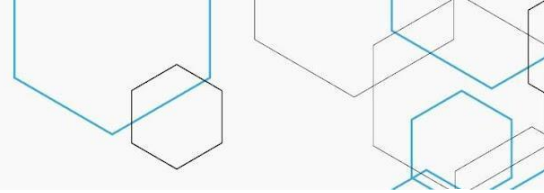
Eventos adversos:

a) Em crianças de 6 a 23 meses de idade após as 3 doses

- *Muito comuns (≥10%)* irritabilidade; diminuição do apetite; sensibilidade no local da injeção; vermelhidão no local da injeção e febre.
- *Comuns (≥1% a <10%)* – erupção cutânea, vômito, diarreia e inchaço no local da injeção.
- *Incomuns (≥0,1% a <1%)* – linfadenopatia, urticária, dor de cabeça, letargia, fadiga, calafrios.
- *Frequência desconhecida* – anafilaxia.

b) Em crianças de 2 a < 5 anos de idade após as 3 doses

- *Muito comuns (≥10%)* dor no local da injeção, fadiga, vermelhidão no local da injeção, febre e diarreia.
- *Comuns (≥1% a <10%)* dor de cabeça, vômitos, artralgia, mialgia, calafrios, inchaço no local da injeção
- *Incomuns (≥0,1% a <1%)* – linfadenopatia, urticária, erupção cutânea, diminuição do apetite, náusea, dor na extremidade (braço), astenia.
- *Frequência desconhecida* – anafilaxia.



- *Eventos adversos sérios são raros e têm sido monitorados, são descritos com maior detalhamento nas seções 6.2 e 6.3.*

Descrição dos resultados de eficácia e segurança

Os seguintes documentos estavam disponíveis e foram consultados a respeito dos dados de eficácia e segurança da vacina Comirnaty® para crianças entre 6 meses e 5 anos incompletos:

ANVISA: Parecer Público de Avaliação do Medicamento APROVAÇÃO Comirnaty (vacina covid-19) – Ampliação de uso (51).

EMA: *Assessment report on extension of marketing authorisation - EMA/890761/2022, 19 October 2022* (52).

De acordo com os documentos consultados, as duas agências basearam a autorização emergencial de uso da vacina da vacina Comirnaty® para crianças entre 6 meses e 5 anos incompletos em dados de eficácia e a segurança do chamado Estudo 3 (*Study 3*) que é um sub-estudo do ensaio clínico NCT04816643 (C4591007). Este é um estudo multicêntrico de fases 1/2/3 controlado por placebo ainda em andamento que inclui indivíduos de 6 meses a 11 anos de idade randomizados em diferentes estratos: 6 a 23 meses de idade, 2 a 4 anos e 5 a 11 anos. Os resultados deste estudo ainda não foram publicados e os documentos apresentados pela empresa não se encontram disponíveis para consulta.

Neste relatório serão descritos os dados de eficácia e segurança relatados pela empresa conforme apresentado no Parecer Público de Avaliação do Medicamento da Anvisa (51). Estes incluíram resultados de ponte imunológica, neutralização de SARS-CoV-2 da cepa do tipo selvagem, neutralização da variante SARS-CoV-2 Ômicron, eficácia da vacina e segurança.

Resultados da ponte imunológica:

Os resultados de ponte imunológica foram baseados na razão geométrica média de anticorpos neutralizantes (GMR) e na diferença na resposta sorológica do grupo que crianças que receberam 3 doses de 3 µg da vacina em comparação a adultos de 16 a 25 anos de idade que receberam 30 µg da vacina. O critério de sucesso do GMR foi IC > 0,67 com estimativa pontual ≥ 1 e o critério de soro-resposta foi o limite inferior do IC para diferença na taxa de soro-resposta maior que -10%, após atender aos critérios de sucesso para o GMR.

Os critérios de sucesso foram alcançados da ponte imunológica foram alcançados. Para as crianças da faixa etária de 2 a 5 anos incompletos sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2 o GMR foi de 1,30 (IC95% 1,13 a 1,50) e a diferença da proporção de crianças que alcançaram a soro-resposta foi de 1,2% (IC95% -1,5% a 4,2%), ambos estatisticamente significativos. Na faixa etária de 6 meses a < 2 anos o GMR foi de 1,19 (IC 95% bilateral: 1,00, 1,42) e a diferença nas proporções que alcançaram a soro-resposta foi de 1,2% (95% bilateral IC: -3,4%, 4,2%).

Resultados de neutralização de SARS-CoV-2 da cepa do tipo selvagem

A Anvisa concluiu que três doses da vacina provocaram respostas imunes robustas ao SARS-CoV-2 de tipo selvagem em crianças que receberam 3 doses de 3 µg comparáveis às respostas obtidas em adultos jovens que receberam 2 doses de 30 µg. Em crianças de 2 a < 5 anos de idade sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2, o título médio geométrico de anticorpos neutralizantes (GMT) observado aumentou de 20,7 antes da vacinação para 1535,2 1 mês após a terceira dose, o equivalente a uma dobra geométrica de títulos de anticorpos (GMFR) de 73,3. A taxa de soro-resposta foi de 100%. Para crianças de 6 meses a < 2 anos de GMT observado antes da vacinação (20,8) aumentou para 1406,5 (GMFR = 68,4) e a taxa de soro-resposta foi de 100%. Os padrões observados para crianças foram geralmente comparáveis a adultos jovens de 16 a 25 anos de idade.

Resultados de neutralização da variante SARS-CoV-2 Ômicron

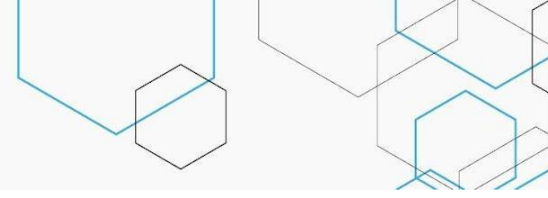
De acordo com os resultados apresentados pela empresa à ANVISA, 3 doses da vacina foram capazes de aumentar os títulos neutralizantes para as variantes Ômicron e Delta do SARS-CoV-2 em crianças entre 6 meses e 4 anos de idade. Para crianças de 2 a < 5 anos de idade sem evidência de infecção prévia por SARS-CoV-2, o GMR contra uma variante Ômicron recombinante aumentou de antes 14,0 antes da vacina para 82,5 um mês após a terceira dose. Para crianças de 6 meses a < 2 anos de idade esse aumento foi de 16,3 para 127,5.

Em relação da avaliação da ferramenta GRADE para o desfecho de imunogenicidade, foi considerada a confiança na evidência como baixa, pois além da ausência de dados de randomização, houve penalização por evidência indireta, já que o desfecho é considerado um desfecho substituto de eficácia (Quadro 4).

Quadro 6. Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE para o desfecho de imunogenicidade

Avaliação							Impacto	Confiabilidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
IMUNOGENICIDADE (avaliado com: Frequência)									
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	grave	não grave	nenhum	Critério de ponte imunológica foram totalmente atendidos em três doses, inclusive para a variante Ômicron. Critério considerado um desfecho substituto para eficácia.	⊕⊕○○ Baixa	Importante

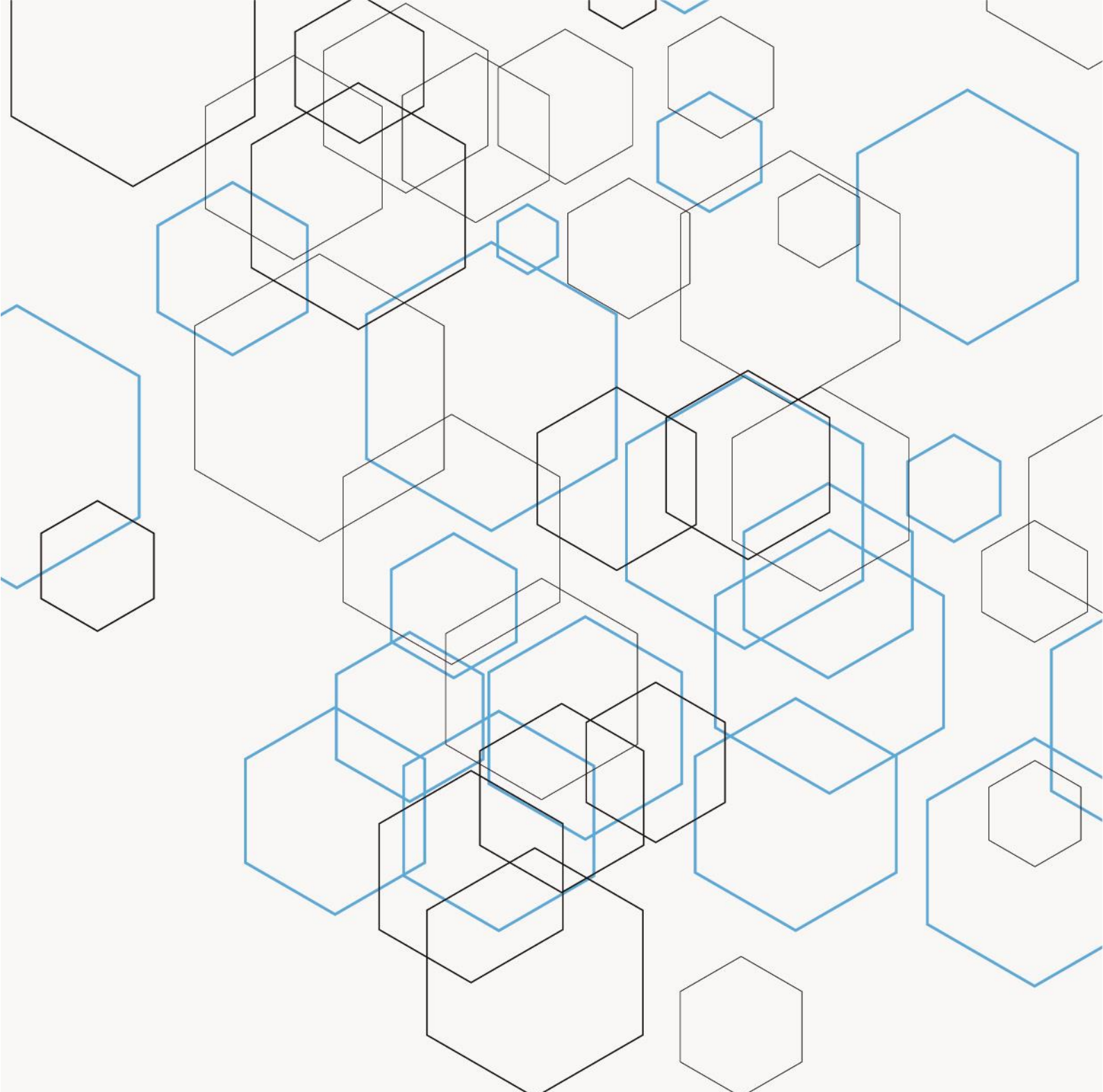
a. Não foram descritos o processo de randomização.



Dados de segurança pós-comercialização

Ainda há pouca evidência sobre de eventos adversos da vacinação em crianças. Em uma busca sobre miocardites/pericardites no sítio eletrônico OpenVAERS, que apresenta os eventos adversos de vacinas, observa-se que o total de notificados em crianças abaixo de 5 anos foi de apenas quatro casos, sendo três aos 3 anos e um aos 4 anos (53). Há uma comparação em um gráfico do mesmo evento adverso quando do uso da vacina para gripe, na qual obteve notificação de sete casos na mesma faixa etária.

A mesma pesquisa foi realizada no sistema de farmacovigilância EudraVigilance que reúne as notificações de suspeitas de reações adversas da Europa. Foram encontradas 53 notificações de miocardite na faixa etária de 3 a 11 anos e nenhum caso na faixa etária até 3 anos. No caso da pericardite, foram encontradas 2 notificações de casos entre crianças de 2 meses a 2 anos, e 40 casos entre crianças com idade de 3 a 11 anos, porém não é possível afirmar quantos destes casos teriam sido observados em crianças entre 3 e 4 (54). Estes casos ainda estão sob investigação.



PORTARIA Nº 993, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2022

Prorroga a vigência do CEBAS da Associação Hospitalar Beneficente de Marau, com sede em Marau (RS), renovado por meio da Portaria SAES/MS nº 1.349, de 22 de novembro de 2019.

A Secretária de Atenção Especializada à Saúde - Substituta, no uso de suas atribuições,

Considerando o disposto no § 1º do art. 40 da Lei Complementar nº 187, de 16 de dezembro de 2021, que dispõe sobre a certificação das entidades beneficentes e regula os procedimentos referentes à imunidade de contribuições à seguridade social de que trata o § 7º do art. 195 da Constituição Federal; altera as Leis nos 5.172, de 25 de outubro de 1966 (Código Tributário Nacional), e 9.532, de 10 de dezembro de 1997; revoga a Lei nº 12.101, de 27 de novembro de 2009, e dispositivos das Leis nos 11.096, de 13 de janeiro de 2005, e 12.249, de 11 de junho de 2010;

Considerando a Portaria GM/MS nº 2.500, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre a elaboração, a proposição, a tramitação e a consolidação de atos normativos no âmbito do Ministério da Saúde;

Considerando a competência prevista no art. 142 da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, que consolida as normas sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde, a organização e o funcionamento do Sistema Único de Saúde; e

Considerando a Nota Técnica nº 244/2022-CGCER/DCEBAS/SAES/MS, constante do Processo nº 25000.183804/2019-84, que concluiu pelo atendimento dos requisitos constantes das legislações pertinentes, resolve:

Art. 1º Fica prorrogada a vigência do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social (CEBAS), da Associação Hospitalar Beneficente de Marau, CNPJ nº 88.417.787/0001-32, com sede em Marau (RS), renovado por meio da Portaria SAES/MS nº 1.349, de 22 de novembro de 2019, publicada no Diário Oficial a União (DOU) nº 228, de 26 de novembro de 2019, seção 1, página 56, em observância ao disposto no artigo 40, §1º, da Lei complementar nº 187/2021, de 16 de dezembro de 2021.

Parágrafo único. A Renovação terá validade pelo período de 06 de dezembro de 2019 a 31 de dezembro de 2023.

Art. 2º Fica a Entidade notificada para apresentar requerimento de renovação no decorrer dos 360 (trezentos e sessenta) dias que antecedem a data final de validade da certificação, nos termos do disposto no artigo 37, § 1º, da Lei Complementar nº 187/2021, de 16 de dezembro de 2021.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA

PORTARIA Nº 994, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2022

Prorroga a vigência do CEBAS da Santa Casa de Misericórdia de Itaguara, com sede em Itaguara (MG), renovado por meio da Portaria SAES/MS nº 249, de 25 de março de 2020.

A Secretária de Atenção Especializada à Saúde - Substituta, no uso de suas atribuições,

Considerando o disposto no § 1º do art. 40 da Lei Complementar nº 187, de 16 de dezembro de 2021, que dispõe sobre a certificação das entidades beneficentes e regula os procedimentos referentes à imunidade de contribuições à seguridade social de que trata o § 7º do art. 195 da Constituição Federal; altera as Leis nos 5.172, de 25 de outubro de 1966 (Código Tributário Nacional), e 9.532, de 10 de dezembro de 1997; revoga a Lei nº 12.101, de 27 de novembro de 2009, e dispositivos das Leis nos 11.096, de 13 de janeiro de 2005, e 12.249, de 11 de junho de 2010;

Considerando a Portaria GM/MS nº 2.500, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre a elaboração, a proposição, a tramitação e a consolidação de atos normativos no âmbito do Ministério da Saúde;

Considerando a competência prevista no art. 142 da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, que consolida as normas sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde, a organização e o funcionamento do Sistema Único de Saúde; e

Considerando a Nota Técnica nº 250/2022-CGCER/DCEBAS/SAES/MS, constante do Processo nº 25000.198650/2019-25, que concluiu pelo atendimento dos requisitos constantes das legislações pertinentes, resolve:

Art. 1º Fica prorrogada a vigência do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social (CEBAS), da Santa Casa de Misericórdia de Itaguara, CNPJ nº 20.878.294/0001-66, com sede em Itaguara (MG), renovado por meio da Portaria SAES/MS nº 249, de 25 de março de 2020, publicada no Diário Oficial a União (DOU) nº 60, de 27 de março de 2020, seção 1, página 92, em observância ao disposto no artigo 40, §1º, da Lei complementar nº 187/2021, de 16 de dezembro de 2021.

Parágrafo único. A Renovação terá validade pelo período de 16 de dezembro de 2019 a 31 de dezembro de 2023.

Art. 2º Fica a Entidade notificada para apresentar requerimento de renovação no decorrer dos 360 (trezentos e sessenta) dias que antecedem a data final de validade da certificação, nos termos do disposto no artigo 37, § 1º, da Lei Complementar nº 187/2021, de 16 de dezembro de 2021.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA

PORTARIA Nº 995, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2022

Prorroga a vigência do CEBAS do Instituto Paulista de Estudos e Pesquisas em Oftalmologia - IPEPO, com sede em São Paulo (SP), renovado por meio da Portaria SAS/MS nº 1.951, de 13 de dezembro de 2018.

A Secretária de Atenção Especializada à Saúde - Substituta, no uso de suas atribuições,

Considerando o disposto no § 1º do art. 40 da Lei Complementar nº 187, de 16 de dezembro de 2021, que dispõe sobre a certificação das entidades beneficentes e regula os procedimentos referentes à imunidade de contribuições à seguridade social de que trata o § 7º do art. 195 da Constituição Federal; altera as Leis nos 5.172, de 25 de outubro de 1966 (Código Tributário Nacional), e 9.532, de 10 de dezembro de 1997; revoga a Lei nº 12.101, de 27 de novembro de 2009, e dispositivos das Leis nos 11.096, de 13 de janeiro de 2005, e 12.249, de 11 de junho de 2010;

Considerando a Portaria GM/MS nº 2.500, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre a elaboração, a proposição, a tramitação e a consolidação de atos normativos no âmbito do Ministério da Saúde;

Considerando a competência prevista no art. 142 da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, que consolida as normas sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde, a organização e o funcionamento do Sistema Único de Saúde; e

Considerando a Nota Técnica nº 247/2022-CGCER/DCEBAS/SAES/MS, constante do Processo nº 25000.194172/2018-01, que concluiu pelo atendimento dos requisitos constantes das legislações pertinentes, resolve:

Art. 1º Fica prorrogada a vigência do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social (CEBAS), do Instituto Paulista de Estudos e Pesquisas em Oftalmologia - IPEPO, CNPJ nº 67.187.070/0001-71, com sede em São Paulo (SP), renovado por meio da Portaria SAS/MS nº 1.951, de 13 de dezembro de 2018, publicada no Diário Oficial a União (DOU) nº 246, de 24 de dezembro de 2018, seção 1, página 128, em observância ao disposto no artigo 40, §1º, da Lei complementar nº 187/2021, de 16 de dezembro de 2021.

Parágrafo único. A Renovação terá validade pelo período de 14 de março de 2019 a 31 de dezembro de 2023.

Art. 2º Fica a Entidade notificada para apresentar requerimento de renovação no decorrer dos 360 (trezentos e sessenta) dias que antecedem a data final de validade da certificação, nos termos do disposto no artigo 37, § 1º, da Lei Complementar nº 187/2021, de 16 de dezembro de 2021.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA

PORTARIA Nº 996, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2022

Indefere a Concessão do CEBAS da Rede de Combate ao Câncer Regional de Astorga - PR, com sede em Astorga (PR).

A Secretária de Atenção Especializada à Saúde - Substituta, no uso de suas atribuições,

Considerando a Lei Complementar nº 187, de 16 de dezembro de 2021, que dispõe sobre a certificação das entidades beneficentes de assistência social e em seu § 2º do artigo 40, determina aos requerimentos de concessão ou de renovação de certificação, pendentes de decisão na data de publicação desta Lei Complementar, aplicar as regras e as condições vigentes à época de seu protocolo;

Considerando a Portaria GM/MS nº 2.500, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre a elaboração, a proposição, a tramitação e a consolidação de atos normativos no âmbito do Ministério da Saúde;

Considerando a competência prevista no art. 142 da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, que consolida as normas sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde, a organização e o funcionamento do Sistema Único de Saúde; e

Considerando o Parecer Técnico nº 468/ 2022 - CGCER/DCEBAS/SAES/MS, constante do Processo nº 71000.057429/2022-31, que concluiu pelo não atendimento dos requisitos constantes nas legislações pertinentes, resolve:

Art. 1º Fica indeferida a Concessão do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social (CEBAS), da Rede de Combate ao Câncer Regional de Astorga - PR, CNPJ nº 05.777.789/0001-05, com sede em Astorga (PR).

Art. 2º A instituição requerente fica notificada para, caso queira, apresentar recurso administrativo no prazo de 30 (trinta) dias a contar da data da presente publicação, conforme legislação pertinente.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE**PORTARIA SCTIE/MS Nº 180, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2022**

Torna pública a decisão de atualizar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 - Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso.

Ref.: 25000.068591/2021-86, 0031053658.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, resolve:

Art. 1º Ficam atualizadas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 - Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

PORTARIA SCTIE/MS Nº 181, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU da Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização.

Ref.: 25000.133266/2022-82, 0031059256.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde SUS, a Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU da Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS





ADVOCACIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE ASSUNTOS DE SAÚDE E ATOS NORMATIVOS
PARECER n. 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU

NUP: 25000.133266/2022-82

INTERESSADOS: SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE-SVS

ASSUNTOS: CONSULTA E ORIENTAÇÃO DE ATUAÇÃO - OUTROS ASSUNTOS

Ato Restrito. Documento Preparatório.

EMENTA: I - Consulta Jurídica sobre a possibilidade de uso do preço já firmado em contrato para aquisição do imunizante Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) para fins de incorporação.

II - Conclusão nos termos do item 29 desta manifestação.

III - Pela devolução dos autos à SCTIE.

1. Trata-se, em suma, de procedimento administrativo encaminhado a esta Consultoria Jurídica para fins de subsidiar a Avaliação da vacina Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) para a imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, em razão de dúvida jurídica.

2. O encaminhamento a esta CONJUR se deu por intermédio do Ofício nº 223/2022/DGITS/SCTIE/MS (0030317541), o qual traz o seguinte relatório:

Como cediço, nos termos do art. 19-Q da Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) é o órgão responsável por assessorar o Ministério da Saúde em sua atribuição quanto à incorporação, alteração e exclusão de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou elaboração de protocolo clínico e de diretriz terapêutica.

Em regra, para que a Conitec possa avaliar os processos que lhe são submetidos, as tecnologias em saúde devem possuir registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), por força dos incisos II e VI do § 1º do art. 15 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, *in verbis*:

“Art. 15. A incorporação, a exclusão e a alteração pelo SUS de tecnologias em saúde e a constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas serão precedidas de processo administrativo.

§ 1º O requerimento de instauração do processo administrativo para a incorporação e a alteração pelo SUS de tecnologias em saúde e a constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas deverá ser protocolado pelo interessado na Secretaria-Executiva da CONITEC, devendo ser acompanhado de:

I - formulário integralmente preenchido, de acordo com o modelo estabelecido pela CONITEC;

II - número e validade do registro da tecnologia em saúde na ANVISA;

III - evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação;

IV - estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS;

V - amostras de produtos, se cabível para o atendimento do disposto no §2º do art. 19-Q, nos termos do regimento interno; e

VI - o preço fixado pela CMED, no caso de medicamentos” (destaques nossos).

Feito esse esclarecimento inicial sobre o processo administrativo de avaliação de tecnologias em saúde ao Sistema Único de Saúde (SUS), disposto no Decreto supra e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, informo que a Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS) protocolou na Conitec, em 18/10/2017, pedido de avaliação da vacina Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) para a imunização ativa de indivíduos na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19.

A vacina Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) já possui registro aprovado na autarquia reguladora e teve a nova apresentação específica para imunização da faixa etária em comento deferida em 16 de setembro de 2022 por meio da Resolução RE nº 3.083/2022.

Neste sentido, as normas que regem a CMED determinam que haja regulação do preço de novas apresentações, consoante aduz o art. 1º da Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004, abaixo colacionado:

“Art. 1º As empresas produtoras de medicamentos deverão informar à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos sempre que pretenderem comercializar produtos novos e novas apresentações.

§1º Consideram-se produtos novos, para efeito do disposto no art. 7º da Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003, os medicamentos com molécula nova no país.

§ 2º Consideram-se novas apresentações, para efeito do disposto no art. 7º da Lei nº 10.742, de 2003, todos os medicamentos que não se enquadrem na definição disposta no parágrafo anterior.” (destaque nosso).

Entretanto, verificou-se que a empresa não solicitou à CMED a precificação da nova apresentação, conforme pode ser visto no E-mail CMED (0030152162) e nos Ofícios s/nº (0030152282 e 0030269565). Esta área técnica entrou em contato com a empresa, conforme Ofício nº 220/2022/DGITS/SCTIE/MS (0030152344), de 04/11/2022, informando que a ausência de preço impede a análise da Conitec.

A Pfizer respondeu por meio do Ofício s/nº (0030269565) informando o quanto segue:

“Tendo em vista a ausência de decisão da CMED em relação ao pedido de preço fábrica da vacina Comirnaty® submetido pela Pfizer e considerando que a apresentação supra não é um novo produto, mas apenas uma nova dosagem da vacina Comirnaty®, a Pfizer solicitou uma reunião com a CMED para discutir aspectos relacionados ao preço da nova apresentação, cuja cópia da solicitação está em anexo.

Manterei V.Sas. informados sobre as conclusões da reunião com a CMED e reitero que a empresa se encontra à disposição para quaisquer esclarecimentos adicionais, tanto por e-mail (marcio.reis@pfizer.com), telefone (11 94132-1342) ou reunião (presencial ou virtual).”.

Como se vê, a Pfizer entende que a vacina para crianças de 6 meses a 5 anos incompletos não é um novo produto, o que não acarretaria necessidade de nova precificação. Entretanto, a empresa assevera em sequência que é uma nova apresentação, o que ensejaria nova solicitação de preço à CMED, conforme resolução trazida em antanho.

3. Ao final é formulada a seguinte dúvida jurídica:

Diante do exposto, esta área técnica, buscando resolver o imbróglio que paira no horizonte e dar celeridade andamento à demanda, haja vista a sua priorização pelo Ministério da Saúde, indaga:

É possível, até que seja fixado preço máximo pela CMED, a utilização excepcional como referência para avaliação da Conitec o preço já firmado em contrato para aquisição do imunizante Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) ?

4. É o que importa relatar. Passa-se ao parecer.

5. Preliminarmente, não incumbe a esta Consultoria Jurídica emitir posicionamentos conclusivos acerca de questões de conveniência e oportunidade, técnicas ou relativas a valores. Quaisquer incursões em tais matérias devem ser entendidas como meramente sugestivas, despojados do intento de substituir a análise devida pelas áreas técnicas competentes.

6. Conforme já explicitado acima, o art. 15 do Decreto nº 7.646/2011 prevê que:

Art. 15. A incorporação, a exclusão e a alteração pelo SUS de tecnologias em saúde e a constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas serão precedidas de processo administrativo.

§ 1º O requerimento de instauração do processo administrativo para a incorporação e a alteração pelo SUS de tecnologias em saúde e a constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas deverá ser protocolado pelo interessado na Secretaria-Executiva da CONITEC, devendo ser acompanhado de:

I - formulário integralmente preenchido, de acordo com o modelo estabelecido pela CONITEC;

II - número e validade do registro da tecnologia em saúde na ANVISA;

III - evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação;

IV - estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS;

V - amostras de produtos, se cabível para o atendimento do disposto no §2º do art. 19-Q, nos termos do regimento interno; e

VI - o preço fixado pela CMED, no caso de medicamentos.

§ 2º O requerimento de instauração do processo administrativo para a exclusão pelo SUS de tecnologias em saúde deverá ser acompanhado dos documentos previstos nos incisos I, II, VI do §1º, além de outros determinados em ato específico da CONITEC.

§ 3º A CONITEC poderá solicitar informações complementares ao requerente, com vistas a subsidiar a análise do pedido.

§ 4º No caso de propostas de iniciativa do próprio Ministério da Saúde, serão consideradas as informações disponíveis e os estudos técnicos já realizados para fins de análise pela CONITEC. [grifo nosso]

7. Já o art. 1º da Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004 dispõe que:

Art. 1º As empresas produtoras de medicamentos deverão informar à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos sempre que pretenderem comercializar produtos novos e novas apresentações.

§1º Consideram-se produtos novos, para efeito do disposto no art. 7º da Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003, os medicamentos com molécula nova no país.

§ 2º Consideram-se novas apresentações, para efeito do disposto no art. 7º da Lei nº 10.742, de 2003, todos os medicamentos que não se enquadrem na definição disposta no parágrafo anterior. [grifo nosso]

8. A junção desses dois dispositivos traz uma ordem de ideias de simples compreensão: a empresa desenvolve um medicamento, obtém o registro na ANVISA, submete-o à CMED para obtenção tanto de preço quanto de aval para sua comercialização e por fim, *se for o caso*, submete (ou tem seu produto submetido por terceiros) também ao Ministério da Saúde via

CONITEC para incorporação no SUS. Não há razão alguma para supor qualquer estranheza no fluir desse procedimento em condições comuns.

9. No entanto, como já se indicou acima, a premissa é a normalidade. Em situações de anormalidade, esse procedimento pode deixar de ser uma garantia. Neste caso específico, a "anormalidade" é representada pelo monopólio sobre a oferta de vacinas para um público específico (por ter a única com registro na ANVISA) e pela demora na comunicação à CMED da pretensão de comercialização dessa nova apresentação^[1].

10. Dito de outro modo, a única empresa capaz de atender à demanda do Sistema Único de Saúde deseja realizar a venda, mas ainda não procedeu ao ato necessário para que se faça a incorporação pressuposta a essa mesma venda. Cabe perquirir sobre as possibilidades de atuação de ministério nesse contexto.

11. Essa anormalidade é *potencialmente* aumentada caso se constate situação de urgência no atendimento da demanda pela medicação disponibilizada. Isso porque, sendo um procedimento obrigatório, ainda que haja a possibilidade de sua simplificação, até mesmo a demora "justificável" na informação da pretensão de comercialização da nova apresentação gera uma demora na incorporação e, por sua vez, na comercialização, obtenção, distribuição e aplicação dos medicamentos.

12. Se essa aplicação for reputada como de urgência (o que ocorre na NOTA TÉCNICA Nº 322/2022-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, de modo que esse é o pressuposto desta análise), não só o "se", mas também o "quando" da incorporação ganhará relevância - passa a ser importante "adiantar" o processo de incorporação.

13. A partir dessas premissas e traçados os contornos que identificam a especificidade deste caso concreto, passa-se ao questionamento em si.

14. A primeira premissa que há de se estabelecer é que a leitura do art. 15 do Decreto nº 7.646/11 não abre margem para que, para fins de conclusão do processo de incorporação, haja a substituição ou eliminação do preço CMED como elemento de análise. Ainda que acrescido de outras informações, conforme §3º do mesmo artigo, trata-se de dado necessário à análise conclusiva. Dito de outro modo: em algum momento deve haver a informação do preço CMED e a análise da CONITEC sobre ele.

15. Dito isso, não se elimina a possibilidade de se "adiantar" a análise, cautelarmente, por outros meios, desde que os pressupostos da verificação da incorporação sejam atendidos.

16. Sobre isso dispõe o art. 45 da Lei nº 9.784/99 que:

Art. 45. Em caso de risco iminente, a Administração Pública poderá motivadamente adotar providências acauteladoras sem a prévia manifestação do interessado.

17. Supondo que a CONITEC avalie haver um risco iminente na demora na avaliação de incorporação (partindo da premissa de urgência), a ela caberia adotar as providências acauteladoras pertinentes. Tais providências não são previstas especificamente em lei, de modo que é muita complexa a análise da extensão de suas possibilidades, do que pode ser feito ou não.

18. Isso porque o processo administrativo, pelo primado da legalidade, é previsto normativamente, de modo que se há uma providência cautelar que o modifique, necessariamente o processo terá seu curso alterado em relação ao "previsto". Se não há previsão específica das medidas cautelares possíveis, um visão excessivamente legalista chegaria à conclusão de que toda e qualquer medida cautelar seria ilegal porque não disposta na legislação processual ou procedimental respectiva.

19. Não há como escapar desse dilema. O que esta Consultoria Jurídica recomenda é a atenuação de riscos, caso opte-se por essa via, com o cumprimento de todos os ditames jurídicos exigíveis e aplicáveis, sendo essa a premissa dos próximos pontos a serem desenvolvidos.

20. Especificamente quanto ao papel do preço na análise da CMED, cite-se o art. 19-Q, §2º da Lei nº 8.080/90:

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.
[...]

§ 2º O relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS levará em consideração, necessariamente:

I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso;
II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível.

21. Utiliza-se o preço CMED como parâmetro para a avaliação econômica haja vista que a incorporação se dá ao SUS e não a uma esfera federativa ou outra. Não se pode afirmar qual será o preço de aquisição para todos os compradores em potencial e, provavelmente, tal preço não será unificado, de modo que o preço CMED, enquanto "teto", serve de modo mais confiável como um parâmetro único de análise.

22. Presumindo que se decida, cautelarmente, pelo prosseguimento da incorporação em razão da urgência, seria necessário que essa avaliação econômica seja feita por outros meios enquanto não surge o preço CMED. A proposta da área técnica é de uso do preço contratual para esse fim.

23. No atual contexto, em que, salvo melhor juízo, apenas a esfera federal adquire vacinas Comirnaty, o uso do preço contratual seria inclusive mais fidedigno para fins do art. 19-Q, §2º, II do que qualquer outro valor, *enquanto a empresa praticar esse mesmo preço*. Em outras palavras, no retrato atual, tal possibilidade apresentaria uma análise econômica mais confiável, mas seria uma análise bastante "datada" e limitada, considerando um valor, em um momento, para um contexto (o federal).

24. De uma forma simplificada, o preço CMED corresponde ao preço nacional, permanente (ressalvados seus reajustes e eventuais alterações). Já o preço contratual é localizado (no caso, na esfera federal) e datado. Não se vê impedimento de que uma incorporação geral tome como base *complementar*, nos termos do art. 15, §3º do Decreto 7.646/11, um preço contratual. Mas afigura-se arriscado, indo potencialmente além das possibilidades que lhe conferem o dado utilizado, usar unicamente um preço específico para uma incorporação geral, inclusive por ser atribuição da CMED a regulação de preços para o mercado no geral.

25. Por essas razões e considerando a limitação do preço contratual, recomenda-se endereçar tais limitações em condicionamentos da incorporação, caso tecnicamente viável, estabelecendo restrição à esfera federal, bem como preços e/ou períodos temporais a serem observados, conforme o caso^[2].

26. De qualquer sorte, se o preço contratual for utilizado, haverá uma análise de incorporação que cumpre os ditames do art. 19-Q, §2º (com as ressalvas acima), afastado cautelarmente o requisito do art. 15, VI do Decreto nº 7.646/11, conforme art. 45 da Lei nº 9.784/99, mas ainda assim atendidos os demais pressupostos legais. Nesse ponto, ainda que haja a possibilidade de arguição de ilegalidade formal pelo não-uso do preço CMED (o que implica em assunção de riscos jurídicos), entende-se que tais riscos seriam atenuados pelo uso de parâmetro igualmente confiável, com eventuais requisitos ou condicionamentos que impeçam que haja a obsolescência desse preço usado.

27. Dessa conclusão, vale registrar que a decisão em questão é cautelar, provisória. Pressupõe que se encontra pendente a decisão definitiva. Ou seja, no momento em que o preço CMED for liberado, o processo deve, de imediato, ser reaberto na CONITEC, para retomada da análise econômica, a partir do novo parâmetro trazido, e aí sim ser tomada, ao final, pela autoridade competente, a decisão definitiva, sem as amarras trazidas anteriormente.

28. Enquanto não houver decisão final definitiva ou revogação da decisão cautelar pela autoridade competente, esta permanecerá em vigor, seguindo a mesma lógica do processo civil, conforme art. 15 do Código de Processo Civil^[3].

29. Em suma, tem-se que:

- o Eventualmente, a decisão final de incorporação deve embasar-se em um relatório da CONITEC que considera o preço CMED para fins da análise do art. 19-Q, §2º, II da Lei nº 8.080/90;
- o Afigura-se possível, em situações excepcionais e motivadas que, a luz do art. 45 da Lei nº 9.784/99, cautelarmente, o relatório da CMED e a decisão da autoridade competente sejam embasadas no preço de aquisição contratual;
 - o Recomenda-se que se avalie a possibilidade de condicionar a incorporação de modo a endereçar as vulnerabilidades decorrentes do uso de um preço contratual datado e específico, em especial a restrição à esfera federal e eventuais limitações de preço e/ou períodos temporais;
 - o Nessa situação, uma vez sendo definitivo o preço CMED, o processo deve ser retomado para fins de elaboração do relatório e da decisão definitivos;
 - o Enquanto não advier a decisão definitiva, permanece válida a decisão provisória/cautelar, seguindo a mesma lógica do processo civil (art. 15 do CPC), salvo se reformada em sede de recurso.

30. Registre-se, por fim, que esta análise recai unicamente sobre os termos da consulta ora apresentada, acerca da incorporação. Eventuais outras dúvidas jurídicas deverão ser apresentadas de forma justificada para adequado tratamento.

31. Em havendo aprovação, devolvam-se os autos à SCTIE.

32. À consideração superior do Sr. Consultor Jurídico.

Brasília, 25 de novembro de 2022.

HUGO TEIXEIRA MONTEZUMA SALES
Coordenador-Geral de Atos Normativos Substituto

Atenção, a consulta ao processo eletrônico está disponível em <https://supersapiens.agu.gov.br> mediante o fornecimento do Número Único de Protocolo (NUP) 25000133266202282 e da chave de acesso d96def63

Notas

1. [^] E conforme art. 1º da Resolução CMED 2/2004, novas apresentações também demandam novas comunicações.
2. [^] ANEXO XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017 - Art. 2º A CONITEC tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de tecnologias em saúde, na constituição ou na alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos (RENAME). Parágrafo Único. O assessoramento de que trata o caput consiste na produção de relatório que levará em consideração, no mínimo, os seguintes elementos: [...] V - as condicionantes necessárias, tais como o preço máximo de incorporação, critérios técnico-assistenciais para alocação,

estrutura e logística necessários para implantação da tecnologia e acompanhamento da tecnologia incorporada, quando pertinente;

3. [^] *Art. 15. Na ausência de normas que regulem processos eleitorais, trabalhistas ou administrativos, as disposições deste Código lhes serão aplicadas supletiva e subsidiariamente.*



Documento assinado eletronicamente por HUGO TEIXEIRA MONTEZUMA SALES, com certificado A1 institucional (*.agu.gov.br), de acordo com os normativos legais aplicáveis. A conferência da autenticidade do documento está disponível com o código 1043202797 e chave de acesso d96def63 no endereço eletrônico <https://sapiens.agu.gov.br>. Informações adicionais: Signatário (a): HUGO TEIXEIRA MONTEZUMA SALES, com certificado A1 institucional (*.agu.gov.br). Data e Hora: 25-11-2022 18:22. Número de Série: 77218269410488336199396275606. Emissor: Autoridade Certificadora do SERPRO SSLv1.



ADVOCACIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA-GERAL DA UNIÃO
CONSULTORIA JURÍDICA JUNTO AO MINISTÉRIO DA SAÚDE
GABINETE DA CONSULTORIA JURÍDICA
ESPLANADA DOS MINISTÉRIOS, BLOCO G, EDIFÍCIO SEDE, 6º ANDAR, BRASÍLIA/DF, CEP 70058-900

DESPACHO n. 04767/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU

NUP: 25000.133266/2022-82

INTERESSADOS: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE/MS e outros.

ASSUNTO: Consulta sobre a possibilidade de uso do preço já firmado em contrato para aquisição do imunizante Pfizer/BioNTech (Comirnaty®) para fins de incorporação.

1. **Aprovo** o PARECER n. 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU, de 25/11/2022, da lavra do Coordenador-Geral de Atos Normativos Substituto, Advogado da União Hugo Teixeira Montezuma Sales, adotando seus fundamentos e conclusões.

2. Ao Apoio Administrativo desta Consultoria Jurídica, para que:
 - o **a)** junte as presentes manifestações ao sistema SEI e encaminhe os autos virtuais à **Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE/MS**, para ciência do opinativo e demais providências que entender cabíveis; e
 - o **b)** posteriormente, archive-se o processo em epígrafe no sistema SAPIENS.

Brasília, 25 de novembro de 2022.

JOÃO BOSCO TEIXEIRA

Advogado da União

Consultor Jurídico junto ao Ministério da Saúde Substituto

Atenção, a consulta ao processo eletrônico está disponível em <https://supersapiens.agu.gov.br> mediante o fornecimento do Número Único de Protocolo (NUP) 25000133266202282 e da chave de acesso d96def63



Documento assinado eletronicamente por JOÃO BOSCO TEIXEIRA, com certificado A1 institucional (*.agu.gov.br), de acordo com os normativos legais aplicáveis. A conferência da autenticidade do documento está disponível com o código 1045568847 e chave de acesso d96def63 no endereço eletrônico <https://sapiens.agu.gov.br>. Informações adicionais: Signatário (a): JOÃO BOSCO TEIXEIRA, com certificado A1 institucional (*.agu.gov.br). Data e Hora: 25-11-2022 18:32. Número de Série: 77218269410488336199396275606. Emissor: Autoridade Certificadora do SERPRO SSLv1.

Relatório de **recomendação**

Nº 798

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Novembro/2022

Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso

Brasília – DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Si <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –
CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Grupo Elaborador

Metodologistas - Versão Inicial

Cinara Stein – Hospital Moinhos de Vento (HMV)

Débora Dalmas Gräf - HMV

Karlyse Claudino Belli – HMV

Maicon Falavigna – HMV

Suena Medeiros Parahiba – HMV

Verônica Colpani – HMV

Metodologistas - Versão Atualizada

Cinara Stein – HMV

Gilson Dorneles – HMV

Karlyse Claudino Belli – HMV

Maicon Falavigna – HMV

Suena Medeiros Parahiba – HMV

Verônica Colpani – HMV

Painelistas – Versão Inicial

Alexandre Prehn Zavascki – HMV

Ana Paula da Rocha Freitas – Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE)

Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)

Clovis Arns da Cunha – Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI)

Felipe Dal-Pizzol – Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)

Flávia Ribeiro Machado – AMIB

Hélio Penna Guimarães – ABRAMEDE

José Luis Gomes do Amaral – Associação Médica Brasileira (AMB)

José Tadeu Monteiro – Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)
Juliana Carvalho Ferreira –AMIB
Luciano César Pontes de Azevedo – AMIB
Marcone Lima Sobreira – Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascul ar (SBACV)
Maria Beatriz Souza Dias – HCFMUSP
Maura Salaroli de Oliveira – HCFMUSP
Michelle Silva Nunes – AMIB
Ricardo Machado Xavier – Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)
Rosemeri Maurici da Silva - SBPT
Suzana Lobo –AMIB
Viviane Cordeiro Veiga - BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo

Painelistas – Versão Atualizada

Alexandre Prehn Zavascki – H MV
Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho –HCFMUSP
Luciano César Pontes de Azevedo – AMIB
Marcone Lima Sobreira – SBACV
Maria Beatriz Souza Dias –HCFMUSP
Michelle Silva Nunes – AMIB
Regis Goulart Rosa – H MV
Viviane Cordeiro Veiga - BP – A Beneficência Portuguesa de São Paulo

Revisão

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT
Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Ávila Teixeira Vidal - CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS
Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Brígida Dias Fernandes – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS
Klébya Hellen Dantas de Oliveira – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS
Gláucia Teles de Araújo Bueno – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS
Marta da Cunha Lobo Souto Maior – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora-Geral CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS
Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho –HC/FMUSP
Maicon Falavigna –H MV
Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITS/SCTIE/MS

CONTEXTO

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

As Diretrizes Clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

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

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca,

seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646/2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



APRESENTAÇÃO

As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 têm como principal objetivo contribuir para sistematizar e padronizar os procedimentos terapêuticos destinados aos pacientes com COVID-19, entendendo que a sua disponibilização e implementação, podem favorecer a redução da morbimortalidade.

Estas Diretrizes, coordenadas pelo Ministério da Saúde (MS), reuniu esforços de diversos especialistas e representantes de sociedades médicas, além de metodologistas e colaboradores. O documento foi atualizado a partir de evidências científicas diretas e indiretas, e diretrizes nacionais e internacionais sobre o tema, contextualizadas pela experiência clínica dos especialistas envolvidos.

A atualização do Capítulo 2 destas Diretrizes objetiva orientar a prática clínica do tratamento medicamentoso de pacientes hospitalizados com COVID-19, assegurando tratamento adequado à população e reduzindo a variabilidade nas condutas tomadas, à luz das evidências atualmente disponíveis. O presente documento é aplicável a serviços de saúde, públicos ou privados, que prestam atendimento hospitalar a pacientes com COVID-19.

Espera-se que essa publicação, que seguiu os parâmetros da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC/MS), seja efetivamente implementada e sirva de referência em todas as unidades da rede assistencial do SUS.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec presentes na 115ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 01 de dezembro de 2022, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação destas Diretrizes.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 86/2022, das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso, foi realizada entre os dias 06/12/2022



e 15/12/2022. Foram recebidas dez contribuições, sendo sete (70%) realizadas por pessoa física e três por pessoa jurídica (30%). A maioria das contribuições foram realizadas por pessoas ou instituições da região sudeste (70%) e sul do país (20%).

Dentre as contribuições de pessoa física, 57% foram enviadas por interessados no tema, 14% por pacientes e 29% por profissionais de saúde. A maioria destes participantes se declararam brancos (80%), do sexo feminino (90%) e com idade entre 40 a 59 anos (50%). No que diz respeito às contribuições de pessoa jurídica, participaram, em sua maioria, representantes de empresa e sociedades médicas.

Das dez contribuições, 10% avaliaram a proposta destas Diretrizes como muito boa, 30% como boa, 10% como regular, 50% como muito ruim. Além disso, foram recebidos cinco documentos anexos, dos quais dois relacionados ao uso de rendesivir, dois documentos relacionados ao uso de tocilizumabe e um documento relacionado ao medicamento nirmatrelvir + ritonavir.

Todas as contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

O Quadro I apresenta um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>.

Quadro I. Principais comentários apresentados na Consulta Pública nº 86/2022.

Contribuição	Resposta
Rendesivir	
Sociedade Brasileira de Infectologia 1. O uso de Rendesevir em pacientes com Covid-19 Hospitalizados foi avaliado por diferentes ensaios clínicos randomizados, sendo que o mais abrangente e atual é o estudo Solidarity, no qual mais de 14.000 pacientes foram incluídos em 35 países, oriundos de todas as seis regiões geográficas definidas pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que foi uma das instituições ligadas à realização deste estudo 1. Em comparação com o tratamento padrão, Rendesevir apresentou significativa redução em termos de evolução para	O grupo elaborador reavaliou as evidências e o texto foi modificado de forma a capturar de forma mais acurada os achados, porém não houve alteração da recomendação. Apesar de não ter sido observada redução de mortalidade na população geral, foi observada redução da mortalidade na população em uso de oxigênio em baixo fluxo no estudo SOLIDARITY (HR 0,87; IC95% 0,76 a 0,98), e no estudo ACTT-1 (HR 0,30; IC95% 0,14 a 0,64).

Contribuição	Resposta
<p>ventilação mecânica e óbitos, ou ainda ambas as variáveis anteriores combinadas. Dessa forma, a OMS sugeriu a partir de setembro de 2022 o uso de Rendesivir para pacientes hospitalizados com Covid-19 em uso de oxigenioterapia suplementar, mas que não esteja em ventilação mecânica ou ECMO.</p> <p>Dessa forma, a Sociedade Brasileira de Infectologia sugere que no documento Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso, que é alvo da Consulta Pública nº 86/2022, o uso de Rendesivir para pacientes hospitalizados em uso de oxigenioterapia suplementar, mas que não esteja em ventilação mecânica ou ECMO seja recomendado, alinhando o protocolo brasileiro com a recomendação da OMS.</p> <p>Gilead Sciences Farmaceutica Ltda [...] A robustez dos resultados finais do SOLIDARITY, estudo que teve mais 14.000 pacientes incluídos, levou a OMS a atualizar suas recomendações em 16 de setembro de 2022 em relação ao uso do rendesivir, passando o mesmo a ter recomendação condicional para uso em pacientes com COVID-19 severa, com suplementação de oxigênio não invasiva. (2) Além da OMS, o rendesivir também é recomendado como opção de tratamento da COVID-19 em pacientes internados em diversas outras guias internacionais, como a do NIH (3) , IDSA (4), ESCMID (5,6) e NICE (7).</p> <p>Desta maneira, sugere-se respeitosamente a atualização da seção “5.7. Rendesivir” das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso, ora em consulta pública, de modo a refletir as evidências clínicas e recomendações mais recentes acerca do uso do medicamento.</p>	<p>Assim, é possível que haja benefício, ao menos marginal, com o uso do rendesivir, em especial no grupo de pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo.</p> <p>No entanto, o grupo elaborador considerou que, apesar da possibilidade de benefício no grupo em uso de oxigênio em baixo fluxo, há incertezas sobre a magnitude de benefício, portanto não há justificativa para seu uso como rotina nos pacientes hospitalizados com COVID-19. Essas incertezas sobre a relevância do benefício clínico, associadas ao elevado custo, e sua não incorporação ao SUS após análise prévia pela Conitec,* justificam a recomendação condicional contra o uso do rendesivir no momento.</p> <p>*Portaria SCTIE/MS nº 60/2021; Relatório de Recomendação Conitec nº 655 de agosto/2021</p>
<p>Tocilizumabe</p>	
<p>Sociedade Brasileira de Infectologia</p> <p>2. Ainda em relação ao documento Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente</p>	<p>O grupo elaborador reavaliou as evidências e não houve alteração da recomendação, mas o texto foi modificado de forma a capturar de</p>

Contribuição	Resposta
<p>com Covid-19 Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso, que é alvo da Consulta Pública nº 86/2022, a Sociedade Brasileira de Infectologia pontua que devido aos custos e riscos associados ao Tocilizumab e ao seu reduzido impacto em relação a redução da mortalidade, seu deve ficar reservado aos pacientes que mantêm sinais inflamatórios (clínicos/laboratoriais) sem melhora após o início do tratamento com corticoide, desde que seja afastada infecção secundária.”</p>	<p>maneira mais acurada os achados, destacando que deve ser avaliada a relação risco benefício do seu uso em especial em pacientes em uso de oxigênio de baixo fluxo, no qual o benefício absoluto pode ser limitado e os riscos podem sobrepor aos benefícios.</p> <p>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.</p> <p>O tocilizumabe não deve ser utilizado em pacientes que simultaneamente também tenham outras infecções graves ativas. Deve ser utilizado com cautela em pacientes imunossuprimidos. O medicamento não deve ser utilizado em pacientes com neutropenia (<1.000 células/mm³), plaquetopenia (<50.000 células/mm³) ou níveis de transaminases dez vezes acima do limite superior da normalidade.</p>
<p>PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.</p> <p>[...]Outro ponto que merece destaque é aprovação em bula do tocilizumabe é para o tratamento da doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) em adultos hospitalizados que estão recebendo corticosteróides sistêmicos e que necessitam de suplementação de oxigênio ou ventilação mecânica, ou seja, ventilação invasiva ou não invasiva (2). [...]</p>	<p>Sugestão não acatada. Até o presente momento, os estudos não mostraram benefício explícito para pacientes sem uso de oxigênio ou em uso de VMI/ECMO, dessa maneira não foi modificada a recomendação.</p>
<p>PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.</p> <p>Em relação a evidência, queremos evidenciar que conforme o relatório de recomendação nº 765, a confiança na evidência foi julgada como alta para os desfechos de mortalidade e EA sérios, e moderada para progressão para ventilação mecânica e EA gerais. Sendo assim, consideramos de alta a moderada.</p>	<p>Reavaliou-se a certeza da evidência e o desfecho mortalidade foi julgado por subgrupo conforme o nível de uso de oxigênio da população, onde apenas um estudo (RECOVERY) fornecia dados para avaliação.</p> <p>A certeza da evidência foi rebaixada por imprecisão, pois a diferença do efeito absoluto reflete uma proteção da intervenção, mas o intervalo de confiança engloba potencial risco ou efeito trivial (considerando uma</p>



Contribuição	Resposta
	<p>diferença mínima do risco de 2%). Dessa maneira, a certeza da evidência foi avaliada como: Moderada para pacientes em uso de O₂ em baixo fluxo Moderada para pacientes em uso de O₂ em alto fluxo ou VNI Baixa para pacientes em uso de O₂ em VM ou ECMO</p> <p>Para os desfechos eventos adversos gerais e eventos adversos graves, os dados da população geral foram ajustados e o julgamento da certeza da evidência foi avaliada como moderada para ambos os desfechos. A certeza da evidência foi rebaixada por risco de viés atribuído à avaliação dos desfechos, considerando a influência da falta de mascaramento dos avaliadores em alguns estudos.</p>
Outras contribuições	
<p>“NÃO TEM ESTUDO RANDOMIZADO PROVANDO SUA ESFICIENCIA E NÃO É VACINA.. É TERAPIA GENÉTICA. Veio para redução populacional. mRNA foi oferecido como vacina contra hiv. e foi negado o pedido. Agora volta com essa mentira.”</p>	<p>Sugestões não acatadas. As contribuições fogem ao escopo das Diretrizes.</p>
<p>“Medicamentos acessíveis a todos como a Ivermectina e Hidroxicloroquina que são fundamentais na profilaxia e também no pós covid. Além de contribuir para os efeitos pós vacinação que são piores que o pós covid.”</p>	
<p>“Não se sabe todos os efeitos colaterais dessa vacina. Além de estar defasada. Deixem os experimentos pra quando já se tiver uma confiança maior e comprovada de sua eficácia, além de comprovação de necessidade para dae em crianças. Não permiti e não permitirei minha filha tomar.”</p>	
<p>VEJO uma disparidade em dizer NÃO UTILIZAR PROFILÁTICOS que irão combater esse vírus logo no início de sua manifestação! Tem que trocar esse termo e colocar FAZER USO LOGO NO INÍCIO , e não exigir o NAO-USO DE PROFILATICOS visto que SÃO COMPROVADAMENTE SEGUROS: IVERMECTINA , AZITROMICINA E OUTROS</p>	
<p>DIANTE DOS ESTUDOS APRESENTADOS O PARECER FINAL DEVERIA SER TOTALMENTE CONTRÁRIO À UTILIZAÇÃO DAS VACINAS.</p>	
<p>Incluir nas diretrizes que o medicamento</p>	

Contribuição	Resposta
recentemente aprovado e incluído no SUS, Paxlovid, não está autorizado para a prevenção ao SARS-CoV-2, nem para o início do tratamento naqueles que requerem hospitalização devido à COVID-19 grave ou crítica. FDA, 2022	

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec, presentes na 1ª Reunião Ordinária do Comitê de PCDT, realizada no dia 21 de dezembro de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 795/2022. O tema será encaminhado para a decisão da Secretária da SCTIE/MS nos termos do Decreto nº 7.646/2011.

DECISÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE

PORTARIA SCTIE Nº 180, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2022.

Torna pública a decisão de atualizar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 - Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso.

Ref.: 25000.068591/2021-86, 0031053658

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, resolve:

Art. 1º Ficam atualizadas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 - Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19

Capítulo 2: Tratamento medicamentoso

1. INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 19 (COVID-19) é uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), identificado pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019. 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.¹ No Brasil, o primeiro caso confirmado de COVID-19 foi notificado ao Ministério da Saúde (MS) em 26 de fevereiro de 2020.² Em 11 de março de 2020, a OMS declarou a COVID-19 como uma pandemia.³ Desde então, a COVID-19 tornou-se uma preocupação mundial, exigindo esforços globais para a sua prevenção e controle.

No mundo, até 22 de novembro de 2022, a OMS havia relatado mais de 635,2 milhões de casos confirmados e mais de 6,6 milhões de óbitos por COVID-19. No Brasil, até 16 de novembro de 2022, 34.938.073 casos e 688.764 óbitos por COVID-19 foram confirmados, sendo estimada uma taxa de incidência acumulada de 16.625,5 casos por 100 mil habitantes, e uma taxa de mortalidade acumulada de 327,8 óbitos por 100 mil habitantes.

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. No contexto de vacinação e surgimento de novas variantes, a evidência atual sugere uma queda substancial no risco de hospitalização e morte frente a variantes de SARS-CoV-2 prévias. No entanto, mesmo que o atual risco individual para doença grave com ômicron seja menor, uma maior transmissibilidade do vírus e o alto número de casos pode ainda resultar em um excesso acumulado de hospitalizações associadas a COVID-19 e suas complicações quando comparado a outras variantes^{4 5}. 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 e choque séptico, falência de múltiplos órgãos, incluindo lesão renal aguda e lesão cardíaca.⁶



A alta transmissão das novas variantes do SARS-CoV-2, associadas às incertezas sobre a duração da proteção e a efetividade das vacinas atuais contra variantes e subvariantes emergentes do vírus, demandam tratamentos mais eficazes para o COVID-19. A pandemia de COVID-19 aponta para a necessidade de fornecer recomendações claras para a prática clínica baseadas em evidências com elevado grau de certeza, acessível e regularmente atualizadas.⁶ Portanto, torna-se necessário organizar os serviços e preparar os profissionais de saúde para garantir que os pacientes sejam acompanhados de forma oportuna, promovendo o alcance de melhores resultados clínicos.

O Capítulo 2 destas Diretrizes objetiva orientar a prática clínica quanto ao tratamento medicamentoso hospitalar de pacientes com COVID-19. O presente documento é aplicável a serviços de saúde, públicos ou privados, que prestam atendimento hospitalar a pacientes com COVID-19.

2. METODOLOGIA

Esse documento seguiu o método de elaboração de diretrizes rápidas, tomando por base a adoção e/ou a adaptação de recomendações a partir de diretrizes nacionais e internacionais existentes, acompanhado do desenvolvimento de buscas adicionais por estudos primários e novas recomendações sempre que necessário (GRADE Adolopment).^{7 8}

Para identificar as questões clínicas de interesse, foram revisadas as tecnologias em saúde avaliadas em oito diretrizes internacionais para o tratamento da COVID-19, sendo selecionadas as tecnologias em saúde avaliadas por, pelo menos, 50% das diretrizes, acrescidas de questões sobre intervenções de interesse no contexto nacional devido à alta variabilidade na prática. Além desses documentos, duas diretrizes de sociedades médicas também foram consideradas para intervenções específicas. As seguintes tecnologias em saúde foram avaliadas: anticoagulantes, antimicrobianos, azitromicina, baricitinibe, casirivimabe + imdevimabe, cloroquina ou hidroxicloroquina, colchicina, corticosteroides, ivermectina, lopinavir + ritonavir, plasma convalescente, rendesivir, tocilizumabe. O processo de síntese das evidências está descrito detalhadamente no Apêndice I.

Foram extraídas as recomendações, os perfis de evidências e os domínios GRADE das tabelas de

evidência para decisão através da plataforma e-Covid – RecMap, sendo avaliados os documentos originais sempre que necessário.^{9 10} Para o desenvolvimento das recomendações, foi considerada a evidência para benefícios e riscos, qualidade da evidência, custos e utilização de recursos, viabilidade de implementação e aspectos relacionados à equidade, aos valores e preferências dos pacientes e à aceitabilidade. Para a avaliação da qualidade da evidência e a graduação da força das recomendações, foram adotadas as avaliações das evidências de acordo com o GRADE realizado pelas demais diretrizes, sendo sempre optado pelo documento mais recente que adequadamente respondia à questão de interesse. No Apêndice I são apresentados os níveis de evidência e os graus de recomendação, acompanhados de sua interpretação.^{11 12} As diretrizes utilizadas no processo de adaptação foram:

- Organização Mundial da Saúde - OMS: *“Therapeutics and COVID-19 – living guideline”* (abril de 2022);⁶
- 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”* (junho de 2022);¹³
- Infectious Diseases Society of America – IDSA: *“Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19”* (maio de 2022);¹⁴
- Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB, Sociedade Brasileira de Infectologia - SBI e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT: *“Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia”* (março de 2022);¹⁵
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE: *“COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19”* (maio de 2022);¹⁶
- National Institutes of Health – NIH: *“COVID-19 Treatment Guidelines”* (maio de 2022);¹⁷
- Society of Critical Care Medicine/Surviving Sepsis Campaign – SCCM/SCC: *“Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update”* (março de 2021);¹⁸
- European Respiratory Society living guideline – ERS: *“Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline”* (junho de 2022);¹⁹

- American Society of Hematology – ASH: “*ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19*” (maio de 2022);²⁰
- European League Against Rheumatism – EULAR: “*EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19*” (janeiro de 2022).²¹

Ademais, o grupo desenvolvedor destas Diretrizes foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS). O painel de especialistas incluiu médicos intensivistas, médicos internistas, médico emergencista, cirurgião vascular e endovascular, infectologistas, reumatologistas, pneumologistas, farmacêuticos e representantes do Ministério da Saúde, universidades, hospitais de excelência no Brasil e sociedades médicas.

As orientações para o tratamento medicamentoso do paciente com COVID-19 no âmbito hospitalar, elaboradas pelo painel de especialistas foram revisadas e atualizadas, entre junho e novembro de 2022. O Comitê Gestor organizou um encontro virtual por videoconferência com os especialistas no tratamento do paciente com COVID-19, para elaborar e discutir as orientações a partir das novas evidências disponíveis sobre o tratamento medicamentoso dos pacientes com COVID-19. Os membros do Comitê Gestor e metodologistas não interferiram na elaboração das orientações dos especialistas.

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

- B34.2 Infecção por coronavírus de localização não especificada
- U04 Síndrome respiratória aguda grave
- U04.9 Síndrome respiratória aguda grave, não especificada
- U07.1 COVID -19, vírus identificado
- U07.2 COVID-19, vírus não identificado



4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

4.1. Critérios de inclusão

Estão contemplados nestas Diretrizes Brasileiras adultos, de ambos os sexos, em tratamento em instituições de saúde, com suspeita clínica ou diagnóstico confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2.

4.2. Critérios de exclusão

As presentes Diretrizes Brasileiras não abrangem gestantes e pacientes em tratamento ambulatorial ou domiciliar.

5. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Acredita-se que dois processos principais conduzem a patogênese da COVID-19. No início do curso clínico, a doença é causada principalmente pela replicação do SARS-CoV-2. Mais tardiamente, a doença parece ser impulsionada por uma resposta imune e inflamatória desregulada ao SARS-CoV-2 que leva a danos teciduais. Com base nesse entendimento, prevê-se que as terapias antivirais teriam o maior efeito no início do curso da doença, enquanto as terapias imunossupressoras/anti-inflamatórias provavelmente seriam mais benéficas nos estágios posteriores da COVID-19.¹⁷

Poucas terapias medicamentosas mostraram-se eficazes no tratamento da COVID-19, em pacientes hospitalizados, em especial agindo na resposta imunomoduladora. À exceção de baricitinibe e tocilizumabe em pacientes em uso de oxigênio suplementar e corticosteroides, não há outras terapias que mostraram benefício na prevenção de desfechos clinicamente relevantes como mortalidade e evolução para ventilação mecânica. Algum benefício marginal pode ser obtido com o uso de rendesivir, contudo, seu alto custo não justifica o seu uso como rotina. Da mesma forma, há incertezas sobre o benefício do uso de anticoagulação terapêutica, devido ao aumento definido no risco de sangramento. Por outro lado, a relação risco-benefício para o tratamento de pacientes hospitalizados não-críticos sugere o seu uso em doses terapêuticas, enquanto que em pacientes críticos deve ser utilizado dose de profilaxia para



tromboembolismo venoso. Por sua vez, antimicrobianos devem ser utilizados somente na presença ou suspeita de infecção bacteriana associada, não devendo ser utilizados como rotina no paciente com COVID-19.

- Dessa forma, as seguintes terapias medicamentosas estão indicadas no tratamento do paciente hospitalizado com COVID-19: Anticoagulantes em dose profilática para tromboembolismo venoso, em pacientes críticos (em uso de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, cânula nasal de alto fluxo - CNAF, ventilação não invasiva - VNI - ou ventilação mecânica invasiva – VMI) com COVID-19, podendo ser usada heparina sódica não-fracionada (5.000 UI SC 8/8hs) ou enoxaparina sódica (40 mg SC 1x dia), enquanto o paciente estiver hospitalizado (ver Quadro 1); nos pacientes não-críticos (sem necessidade de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI) com COVID-19, anticoagulação em doses terapêuticas, podendo ser heparina sódica não fracionada (bolus 80 UI/kg EV + manutenção 18 UI/kg/hora) ou enoxaparina sódica (1 mg/kg SC a cada 12 horas), enquanto o paciente estiver hospitalizado (ver Quadro 1).
- Corticosteroides nos pacientes com uso de O₂ suplementar, sendo o uso preferencial de dexametasona intravenoso ou via oral, na dose de 6 mg/dia, por 10 dias.²²⁻²⁴
- Tocilizumabe (dose única de 8 mg/kg) em pacientes em uso de oxigênio suplementar por cateter nasal de baixo fluxo ou máscara.²⁵⁻³⁸ Pode ser administrada uma segunda dose de tocilizumabe, caso não ocorra melhora entre 12h a 24 horas após uso do medicamento;
- Tocilizumabe (dose única de 8 mg/kg)²⁵⁻³⁸ ou baracitinibe (dose 4 mg/dia durante 14 dias)³⁹⁻⁴² em pacientes em uso de CNAF ou VNI (ver Quadro 1). Para tocilizumabe, caso não ocorra melhora em 12 a 24 horas após uso do medicamento, uma segunda dose pode ser administrada;

Adicionalmente:

- Os antimicrobianos não devem ser utilizados como rotina, devendo ser considerados somente naqueles pacientes com suspeita de infecção bacteriana associada.

Há incertezas sobre a magnitude do benefício do rendesivir em pacientes hospitalizados com



COVID-19, em especial aqueles em uso de oxigênio suplementar por cateter nasal de baixo fluxo ou máscara. Apesar de não ser possível descartar potencial benefício, as incertezas associadas ao elevado custo não justificam seu uso como rotina.

Alguns medicamentos foram testados e não mostraram benefícios clínicos na população de pacientes hospitalizados, não devendo ser utilizados, sendo eles: azitromicina, cloroquina ou hidroxicloroquina, colchicina, ivermectina, lopinavir + ritonavir e plasma convalescente.

O resumo do tratamento medicamentoso é apresentado na Figura 1.

Resumo das recomendações	
Medicamentos para tratamento hospitalar do paciente com COVID-19	
Utilizar	
Sem O₂ Suplementar	<p>Anticoagulante em Dose Terapêutica* (atentar ajuste para peso e função renal)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Heparina não-fracionada Início bolus 80UI/kg EV + manutenção 18 UI/kg/hora EV - Enoxaparina sódica 1 mg/kg SC, 12/12hs <p><small>* Caso paciente esteja em uso de medicamentos vasoativos ou terapia de substituição renal, utilizar anticoagulante em dose profilática para tromboembolismo venoso.</small></p>
O₂ por Cateter Nasal em Baixo Fluxo ou Máscara	<p>Corticosteroide - Dexametasona 6 mg IV ou VO, 1x/dia por 10 dias Tocilizumabe 8 mg/kg (máx 800 mg) IV, em dose única (Repetir uma dose em 12 a 24 horas, se necessário)</p> <p>Anticoagulante em Dose Terapêutica* (atentar ajuste para peso e função renal)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Heparina não-fracionada Início bolus 80UI/kg EV + manutenção 18 UI/kg/hora EV - Enoxaparina sódica 1 mg/kg SC, 12/12hs <p><small>* Caso paciente esteja em uso de medicamentos vasoativos ou terapia de substituição renal, utilizar anticoagulante em dose profilática para tromboembolismo venoso.</small></p>
O₂ por Cateter Nasal em Alto Fluxo ou Ventilação Mecânica Não-Invasiva	<p>Corticosteroide - Dexametasona 6 mg IV ou VO, 1x/dia por 10 dias Tocilizumabe 8 mg/kg (máx 800 mg) IV, em dose única (Repetir uma dose em 12 a 24 horas, se necessário); ou Baricitinibe 4 mg/dia, por 14 dias ou até a alta hospitalar – atentar ajuste para função renal</p> <p>Anticoagulante em Dose Profilática</p> <ul style="list-style-type: none"> - Heparina não-fracionada 5000 UI SC, 8/8hs - Enoxaparina sódica 40 mg SC, 1x/dia
O₂ em Ventilação Mecânica Invasiva/ECMO	<p>Corticosteroide - Dexametasona 6 mg IV ou VO, 1x/dia por 10 dias</p> <p>Anticoagulante em Dose Profilática</p> <ul style="list-style-type: none"> - Heparina não-fracionada 5000 UI SC, 8/8hs - Enoxaparina sódica 40 mg SC, 1x/dia
Não utilizar	
<ul style="list-style-type: none"> - Azitromicina, antimicrobianos**, cloroquina e hidroxicloroquina, colchicina, ivermectina e plasma convalescente <p>Antivirais</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir + ritonavir, e rendesivir[#] <p><small>** Utilizar Antimicrobianos somente na suspeita ou presença de infecção bacteriana associada # Não é possível descartar benefício com uso, contudo há ausência de evidências para utilização, associado ao alto custo</small></p>	

Publicação: novembro/2022

Figura 1. Tratamento medicamentoso do paciente hospitalizado com COVID-19

As recomendações foram detalhadas para cada uma das terapias medicamentosas. A certeza na

evidência foi graduada de acordo com o GRADE, sendo atribuído um dos seguintes níveis: alto, moderado, baixo ou muito baixo, de acordo com a confiança de que o efeito verdadeiro seja igual ao efeito estimado. Os termos ‘recomendamos’ e ‘sugerimos’ denotam graus de ênfase diferente na força da recomendação:

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

A descrição das evidências, recomendações de diretrizes internacionais e justificativas adicionais a respeito do julgamento realizado são apresentados no Apêndice I.

5.1. Anticoagulantes

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

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

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

Algumas considerações gerais e para escolha do uso de anticoagulantes no paciente hospitalizado com COVID-19 são:

- Para profilaxia de tromboembolismo venoso sugerimos (doses apresentadas na

Quadro 1):

- Heparina sódica não fracionada (HNF), ou
- Enoxaparina sódica;
- Fondaparinux.

O medicamento a ser utilizado deve considerar a disponibilidade e experiência de uso pelos profissionais de cada instituição de saúde;

- A profilaxia está contraindicada em pacientes com contagem de plaquetas inferior a 30.000 plaquetas por mm³;
- Fondaparinux é indicada em pacientes com suspeita ou diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina, podendo também ser utilizada preferencialmente em pacientes com trombocitopenia devido a outras etiologias;
- Evitar fondaparinux em pacientes com peso menor que 50 kg pelo maior risco de sangramento;
- A rivaroxabana não se mostrou efetiva no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, estando associada à maior número potencial de eventos adversos;⁴³
- Não há indicação do uso de D-dímeros para guiar a utilização de anticoagulantes;
- Não há indicação de uso rotineiro de anticoagulantes no pós-alta devido a COVID-19. A indicação do uso de anticoagulantes no pós-alta deve seguir os mesmos critérios do paciente que não apresentam COVID-19, de acordo com protocolos institucionais, podendo ser utilizado instrumentos como escore de Pádua e IMPROVE como suporte;⁴⁴⁻⁴⁶
- Manter o uso de anticoagulação em pacientes com indicação clínica específica (ex. fibrilação atrial, tromboembolismo venoso).

5.2. Antimicrobianos

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

Algumas considerações gerais e para escolha do uso de antimicrobianos pelo paciente hospitalizado com COVID-19 são:

- Não há base para uso de antimicrobianos de rotina para pacientes com COVID-19, sem suspeita de infecção bacteriana associada, uma vez que a coinfeção é

incomum;

- Paciente que na admissão estiver com suspeita de sepse, sem diagnóstico definido de COVID-19, deve ser tratado de acordo com o protocolo institucional de sepse;
- Pacientes com COVID-19, que na admissão hospitalar apresentam potencial foco infeccioso bacteriano (ex. consolidação radiológica pulmonar, leucitose 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, deve-se investigar a presença de infecção bacteriana antes do início do 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 descalonamento ou suspensão;
- Deve-se manter alto nível de suspeição para infecções relacionadas à assistência à saúde, como pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção do trato urinário e infecção de cateter.

5.3. Baricitinibe

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

- Sugerimos não utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em baixo fluxo (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

- Sugerimos utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em alto fluxo ou ventilação não invasiva (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

Algumas considerações gerais a respeito do uso do baricitinibe no paciente hospitalizado com COVID-19 são:

- Estudos mostram potencial benefício do uso de baricitinibe em pacientes em VM ou ECMO, contudo o medicamento não possui aprovação regulatória para uso nessa população, não tendo sua incorporação avaliada pela Conitec.

- Em que pese o painel de especialistas ter avaliado que as evidências disponíveis não demonstraram benefício significativo do uso de baricitinibe em pacientes em uso de oxigênio por cateter nasal de baixo fluxo ou máscara, o medicamento está disponível no SUS para esta população, conforme Portaria SCTIE/MS nº 34, de 31 de março de 2022. Assim, há a possibilidade do medicamento baricitinibe ser utilizado por esta população, conforme critério médico, quando o uso de tocilizumabe for contraindicado ou quando tocilizumabe não estiver disponível.
- Baricitinibe e tocilizumabe apresentam efetividade semelhante na população em CNAF ou VNI e podem ser utilizados conforme escolha de cada instituição de saúde.
- A dose para uso é de 4 mg, uma vez ao dia, durante 14 dias ou até a alta hospitalar, o que ocorrer primeiro.
- Não deve ser associado ao uso de tocilizumabe.
- Deve-se atentar para a presença de infecções latentes como tuberculose e parasitoses, nas quais o uso de baricitinibe pode promover reativação, em especial no paciente grave, já em uso de corticosteroide;
- Em pacientes com insuficiência renal, é necessário ajustar a dose para:
 - Estimativa da Taxa de Filtração Glomerular (eTFG) ≥ 60 mL/minuto/1,73m²: Não é necessário ajuste de dose.
 - eTFG 30 a < 60 mL/minuto/1,73m²: 2 mg uma vez ao dia.
 - eTFG < 30 mL/minuto/1,73m²: O uso não é recomendado.
- Em pacientes com insuficiência hepática, não é necessário o ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Baricitinibe não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático grave para a indicação COVID-19 e, portanto, não é recomendado para esses pacientes.
- Evitar o início ou interromper o tratamento com baricitinibe em pacientes com CAL < 500 células/mm³.



5.4. Casirivimabe + Imdevimabe

Não é possível emitir recomendação do seu uso no momento (novembro/2022) tendo em vista a suspensão da autorização de uso emergencial pela Anvisa.

5.5. Corticosteroides

- Recomendamos o uso de dexametasona 6 mg intravenoso ou via oral, 1x ao dia, por 10 dias, em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de oxigênio suplementar (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

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

Algumas considerações gerais e para escolha do uso de corticosteroides no paciente hospitalizado com COVID-19 são:

- O uso preferencial é da dexametasona, na dose de 6 mg/dia.^{22 47} Se não houver dexametasona disponível, sugerimos os seguintes corticosteroides:
 - Primeira alternativa: succinato sódico de hidrocortisona 50 mg intravenoso (IV), de 6/6hs;
 - Segunda alternativa: succinato sódico de metilprednisolona 40 mg IV, 1x/dia;
 - Outros corticosteroides podem ser utilizados, em doses equivalentes, como prednisona 40 mg 1x/dia por via oral (VO).
- Não utilizar corticosteroides em pacientes que não demandam oxigênio suplementar;
- O uso de corticosteroides conforme preconizado (baixas doses, limitado a 10 dias) pode ser interrompido abruptamente, não sendo necessária retirada gradual;
- Não há necessidade de continuar o tratamento após alta hospitalar;
- Corticosteroide oral deve ser utilizado apenas em pacientes com via enteral prévia, podendo ser administrado junto à alimentação. Não havendo certeza de adequabilidade da VO (por exemplo, paciente crítico), preferir a via IV sempre que

possível;

- Há incerteza sobre a dose ótima no paciente em ventilação mecânica, podendo ser utilizadas doses maiores, limitadas a 20 mg/dia de dexametasona ou 100 mg/dia de succinato sódico de metilprednisolona;^{23 47}
- Não há evidência de benefício para uso de pulsoterapia com corticosteroides no paciente com COVID-19. Os efeitos da imunossupressão na evolução da doença são desconhecidos, 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;
- Não é possível fazer recomendação quanto à substituição ou não de dexametasona por succinato sódico de 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.

5.6. Hidroxicloroquina ou cloroquina e azitromicina

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

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

Algumas considerações gerais a respeito do uso de hidroxicloroquina, cloroquina e azitromicina no paciente hospitalizado com COVID-19 são:

- Não há evidência de benefício, seja no seu uso de forma isolada ou em associação com outros medicamentos;⁴⁸⁻⁵⁰
- A cloroquina e a hidroxicloroquina não devem ser utilizadas, independentemente da via de administração (oral, inalatória ou outras);
- Pacientes em uso de cloroquina ou hidroxicloroquina devido a outras condições de saúde (ex. doenças reumatológicas, malária) devem manter o seu uso;

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

5.7. Rendesivir

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

Algumas considerações gerais a respeito do uso do rendesivir no paciente hospitalizado com COVID-19 são:

- Houve redução do tempo para recuperação em pacientes com uso de oxigênio em baixo fluxo em um ensaio clínico. Contudo, há incertezas sobre esse benefício e sua significância clínica, não justificando seu uso como rotina mesmo nesse grupo de pacientes;⁵¹
- Apesar de não ter sido observada redução de mortalidade na população geral, foi observada redução da mortalidade na população em uso de oxigênio em baixo fluxo no estudo SOLIDARITY (HR 0,87; IC95% 0,76 a 0,98),⁵² e no estudo ACTT-1 (HR 0,30; IC95% 0,14 a 0,64). Assim, é possível que haja benefício, ao menos marginal, com o uso do rendesivir, em especial no grupo de pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo;
- O grupo elaborador considerou que, apesar da possibilidade de benefício no grupo em uso de oxigênio em baixo fluxo, há incertezas sobre a magnitude de benefício, portanto, não há justificativa para seu uso como rotina nos pacientes hospitalizados com COVID-19. Essas incertezas sobre a relevância do benefício clínico, associadas ao elevado custo, e sua não incorporação ao SUS após avaliação pela Conitec (Portaria SCTIE/MS nº 60/2021; Relatório de Recomendação nº 655, de agosto/2021), justificam a recomendação condicional contra o uso do rendesivir no momento.



5.8. Tocilizumabe

- Devido à ausência de evidências de uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar, não é possível realizar uma recomendação para esta população (sem recomendação).
- Sugerimos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em baixo fluxo (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
- Sugerimos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em alto fluxo ou ventilação não invasiva (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
- Sugerimos não utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de VMI ou ECMO (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

Algumas considerações gerais e para escolha do uso de tocilizumabe para paciente hospitalizado com COVID-19 são:

- Até o presente momento, os estudos não mostraram benefício explícito para pacientes sem uso de oxigênio ou em uso de VMI/ECMO;²⁵
- 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 que simultaneamente também tenham outras infecções graves ativas. Deve ser utilizado com cautela em pacientes imunossuprimidos. O medicamento não deve ser utilizado em pacientes com neutropenia (<1.000 células/mm³), plaquetopenia (<50.000 células/mm³) ou níveis de transaminases dez vezes acima do limite superior da normalidade;
- O tocilizumabe deverá ser utilizado na dose de 8 mg/kg, em dose única, IV, respeitando a dose máxima de 800 mg.
- Caso não ocorra melhora em 12 a 24 horas, utilizar segunda dose. Doses superiores a 800 mg por infusão não são recomendadas em pacientes com COVID-19. Caso seja utilizada, deverá sempre ser acompanhado de corticosteroides, sendo dexametasona 6 mg, IV ou VO, o regime recomendado.
- Baricitinibe e tocilizumabe apresentam efetividade semelhante na população em CNAF ou VNI e podem ser utilizados conforme critério de escolha de cada

instituição de saúde.

- Não deve ser associado ao uso de baricitinibe.
- Caso seja utilizado, deverá sempre ser acompanhado de corticosteroides, sendo o regime recomendado dexametasona 6 mg IV ou VO;²⁵
- A bula do fabricante informa que não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. No entanto, em pacientes com clearance de creatinina (ClCr) abaixo de 30 mL/minuto, a depuração do fármaco pode ser prejudicada devido ao seu peso molecular, o que requer maior vigilância sobre os potenciais efeitos adversos.
- Em pacientes obesos, a dose máxima de 800 mg atingiu área sob a curva (AUC) alvo e a concentração mínima em todos os estratos de peso, incluindo o mais alto (160 kg). No entanto, mais pesquisas são necessárias para avaliar se doses mais altas são necessárias em pacientes com peso superior a 160 kg⁵³.
- Deve ser avaliada a relação risco-benefício do seu uso, em especial, em pacientes em uso de oxigênio de baixo fluxo, no qual o benefício absoluto pode ser limitado e os riscos podem sobrepor aos benefícios.

5.9. Outros tratamentos: plasma convalescente, ivermectina, colchicina e lopinavir+ritonavir

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

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

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

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

Algumas considerações gerais a respeito desses tratamentos no paciente hospitalizado com COVID-19 são:

- Estudos clínicos mostraram ausência de benefício do uso de plasma

convalescente, colchicina e lopinavir+ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19, assim, não devem ser utilizados;^{43 54-57}

- Não há estudos que subsidiem o uso da ivermectina nos pacientes hospitalizados com COVID-19, e seu uso deve ser restrito a estudos clínicos.

6. FÁRMACOS E ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

O Quadro 1 apresenta os medicamentos para o tratamento da COVID-19 em pacientes hospitalizados.

Quadro 1: Medicamentos para o tratamento da COVID-19 em pacientes hospitalizados.

Medicamento	Via de administração	População	Dose
Dexametasona	IV ou VO	Uso de O ₂	6 mg, 1x/dia, por 10 dias
Succinato sódico de hidrocortisona	IV	Uso de O ₂	50 mg, 6/6h
Succinato de metilprednisolona	IV	Uso de O ₂	40 mg, 1x/dia
Heparina sódica não fracionada (paciente não crítico)	IV	-	Bolus 80 UI/kg + manutenção 18 UI/kg/hora
Enoxaparina sódica (paciente não crítico)	SC	Insuficiência renal (ClCr < 30 ml/min)	Evitar uso
	SC	Insuficiência renal (ClCr > 30 ml/min)	1 mg/kg, 12/12h
Fondaparinux (paciente não crítico)	-	Insuficiência renal (ClCr < 20 ml/min)	Não utilizar
	SC	Insuficiência renal (ClCr > 20 ml/min) e < 50 kg de peso corporal	5 mg, 1x/dia
		Insuficiência renal (ClCr > 20 ml/min) e peso corporal entre 50 a 100 kg	7,5 mg, 1x/dia
		Insuficiência renal (ClCr > 20 ml/min) e < 100 kg de peso corporal	10 mg, 1x/dia

Medicamento	Via de administração	População	Dose
Heparina sódica não fracionada (paciente crítico)	SC	-	5.000 UI, 8/8h
	SC	IMC > 40 kg/m ²	10.000 UI, 12/12h
	SC	Insuficiência renal (ClCr < 30 ml/min)	5.000 UI, 12/12h
Enoxaparina sódica (paciente crítico)	SC	Até 80 kg	40 mg, 1x/dia
	SC	Entre 80 e 120 kg	60 mg, 1x/dia
	SC	Acima de 120 kg	40 mg, 12/12h
	SC	IMC > 50 kg/m ²	60 mg, 12/12h
	-	ClCr < 30 ml/min	Não utilizar
Fondaparinux (paciente crítico)	SC	-	2,5 mg, 1x/dia
	SC	Insuficiência renal (ClCr 20 a 30 ml/min)	2,5 mg, a cada 48h
	-	Insuficiência renal (ClCr < 20 ml/min)	Não utilizar
Tocilizumabe	IV	-	8 mg/kg em dose única, respeitando a dose máxima de 800 mg
Baricitinibe	VO	-	4 mg 1x/dia, por 14 dias ou até a alta hospitalar
	VO	Insuficiência renal (eTFG 30 a < 60 mL/min/1,73m ²)	2 mg, 1x/dia
	-	Insuficiência renal (eTFG < 30 mL/min/1,73m ²)	Não utilizar

ClCr: Clearance da creatinina; eTFG, estimativa da Taxa de Filtração Glomerular; IMC: índice de massa corporal; IV: intravenoso; min: minuto SC: subcutâneo; UI: unidade internacional; VO: via oral.

Fonte: Elaboração própria.

7. MONITORAMENTO

Antes do início do uso de MMCDb e MMCDsae e com objetivo de realizar o planejamento terapêutico adequado, deve-se pesquisar a ocorrência de tuberculose ativa e infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB). Além do exame clínico para avaliação de tuberculose ativa e ILTB, exames complementares devem ser solicitados para investigar a presença de ILTB, como radiografia simples de tórax, a prova tuberculínica (PT com o *purified protein derivative* – PPD) e o IGRA (*Interferon-Gamma Release assays*), que podem ser solicitados para aqueles pacientes que atenderem aos critérios de indicação específicos para realização desses exames.

O tratamento da ILTB é indicado para pacientes com PT \geq 5 mm ou IGRA reagente, alterações radiográficas compatíveis com tuberculose prévia não tratada ou contato próximo com caso de TB. Os esquemas de tratamento da tuberculose ativa e da ILTB devem seguir o Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil e demais orientações do Ministério da Saúde. Recomenda-se o início do uso de MMCDb e MMCDsae após 1 mês do início do tratamento de ILTB ou concomitantemente ao tratamento da tuberculose ativa.

Para fins de acompanhamento, considera-se desnecessário repetir a PT de pacientes com PT \geq 5 mm ou IGRA reagente, pacientes que realizaram o tratamento para ILTB (em qualquer momento da vida) e sem nova exposição (novo contato), bem como de pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da TB.

Não há necessidade de repetir o tratamento da ILTB em pacientes que já realizaram o tratamento para ILTB em qualquer momento da vida, bem como pacientes que já se submeteram ao tratamento completo da tuberculose, exceto quando em caso de nova exposição (novo contato).

Enquanto estiverem em uso de MMDCb e MMCDsae, o paciente deve ser acompanhado periodicamente para sinais e sintomas de tuberculose. Pacientes com PT $<$ 5 mm ou IGRA não reagente necessitam repetir a PT ou IGRA anualmente. Não há necessidade de repetir a radiografia simples de tórax, caso não haja suspeita clínica de tuberculose. Nas situações em que o IGRA é indeterminado, como pode se tratar de problemas na coleta e transporte do exame, considerar repetir em uma nova amostra.



8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante epidemias, quando não há tratamentos clínicos com efetividade consolidada, há tendência ao uso de medicamentos baseado em resultados de estudos pré-clínicos, ou tendo por base estudos observacionais com limitações importantes. Experiências de outras epidemias demonstraram que essas intervenções podem possuir benefício bastante inferior ao esperado, como no caso do oseltamivir durante a epidemia de influenza A (H1N1) em 2009.⁵⁸

O entendimento da infecção pelo SARS-CoV-2 e de sua terapêutica evoluiu significativamente ao longo da pandemia, 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 o RECOVERY, o SOLIDARITY, o REMAP CAP, e, no Brasil, o COALIZÃO. Fruto dessas iniciativas, foram identificadas algumas terapias com potencial benefício, como corticosteroides e tocilizumabe,^{22 25} enquanto que diversas terapias ineficazes foram descartadas, de forma a promover a economia de recursos com o abandono de seu uso.^{48 49} 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, 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.

A presente atualização visa a contemplar o surgimento de novas evidências, a incorporação de tecnologias em saúde no SUS e as alterações nos aspectos regulatórios de medicamentos. Digno de nota, o uso de anticoagulação em dose terapêutica em pacientes não-críticos (sem necessidade de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI) foi indicado nesta atualização, assim como a recomendação de uso de baricitinibe ou tocilizumabe em pacientes com suporte ventilatório não-invasivo. Por fim, a sugestão de não utilizar casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 foi excluída, não havendo recomendação para estes medicamentos, uma vez que foi suspensa a autorização de seu uso emergencial para pacientes com COVID-19 no Brasil.

Com este documento, espera-se nortear, dentro do contexto nacional, as práticas clínicas do tratamento medicamentoso de pacientes hospitalizados com COVID-19, assegurando

tratamento adequado à população e reduzindo a variabilidade nas condutas clínicas tomadas. Além da evidência disponível na literatura científica, as recomendações levaram em consideração aspectos pertinentes para a realidade brasileira. Adicionalmente, este documento possui a maioria de suas recomendações, até o momento, alinhadas com condutas terapêuticas preconizadas pelas principais organizações e sociedades internacionais, como a OMS, o NHS, o NIH e a IDSA.^{6 14 16 17}

O presente documento consiste em um posicionamento conjunto do Ministério da Saúde, suportado por sete sociedades médicas, considerando a necessidade do desenvolvimento de recomendações de forma abrangente e a perspectiva de diferentes especialidades, diante da fragilidade das evidências disponíveis e da relevância que deve ser dada ao tema. É importante salientar que, devido ao alto volume de terapias surgindo para o tratamento da COVID-19, essas recomendações poderão necessitar de atualização, conforme o surgimento de novas evidências, em especial de ensaios clínicos randomizados com elevada qualidade metodológica e novos posicionamentos de sociedades e organizações internacionais.



1. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [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))] accessed 8 de maio de 2021.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Boletins Epidemiológicos [Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/boletins-epidemiologicos-1/>] accessed 10 de maio de 2021.
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [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>] accessed 11 de maio de 2021.
4. Adjei S, Hong K, Molinari NM, et al. Mortality Risk Among Patients Hospitalized Primarily for COVID-19 During the Omicron and Delta Variant Pandemic Periods - United States, April 2020-June 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(37):1182-89. doi: 10.15585/mmwr.mm7137a4 [published Online First: 20220916]
5. Iuliano AD, Brunkard JM, Boehmer TK, et al. Trends in Disease Severity and Health Care Utilization During the Early Omicron Variant Period Compared with Previous SARS-CoV-2 High Transmission Periods - United States, December 2020-January 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(4):146-52. doi: 10.15585/mmwr.mm7104e4 [published Online First: 20220128]
6. World Health Organization - WHO. Therapeutics and COVID-19 2022 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.5>] accessed 10 de junho de 2022.
7. Akl EA, Morgan RL, Rooney AA, et al. Developing trustworthy recommendations as part of an urgent response (1-2 weeks): a GRADE concept paper. *J Clin Epidemiol* 2021;129:1-11. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.09.037
8. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 2017;81:101-10. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.09.009
9. Lotfi T, Stevens A, Akl EA, et al. Getting trustworthy guidelines into the hands of decision-makers and supporting their consideration of contextual factors for implementation globally: recommendation mapping of COVID-19 guidelines. *J Clin Epidemiol* 2021 doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.034 [published Online First: 2021/04/10]
10. COVID-19 Recommendations - RecMap 2021 [Available from: <https://covid19.recmapp.org>] accessed 10 de maio de 2021.
11. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ* 2014;186(3):E123-42. doi: 10.1503/cmaj.131237
12. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026 [published Online First: 2011/01/05]
13. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Caring for people with COVID-19 - Supporting Australia's healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines 2022 [Available from: <https://covid19evidence.net.au/#living-guidelines>] accessed 10 de junho de 2022.
14. Bhimraj A MR, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R,



Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 2022 [Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> accessed maio de 2022 2022.

15. Falavigna M, Stein C, Amaral J, 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 Vasculare, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Revista Brasileira de terapia intensiva* 2022;34(1):1-12. doi: 10.5935/0103-507X.20220001-pt

16. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations> accessed 10 de junho de 2022 2022.

17. National Institutes of Health - NIH. COVID-19 Treatment Guidelines 2022 [Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/> accessed 10 de junho de 2022 2022.

18. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Critical Care Medicine* 2021;49(3):e219-e34. doi: 10.1097/ccm.0000000000004899

19. Roche N, Crichton ML, Goeminne PC, et al. Update June 2022: management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *European Respiratory Journal* 2022;60(2):2200803. doi: 10.1183/13993003.00803-2022

20. Cuker A, Tseng EK, Schunemann HJ, 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. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007940

21. Alunno A, Najm A, Machado PM, 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221366 [published Online First: 20211007]

22. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436

23. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. 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. doi: 10.1001/jama.2020.17021

24. Group TWREAFc-TW. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-41. doi: 10.1001/jama.2020.17023

25. Abani O AA, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2021;397(10285):1637-45. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00676-0 [published Online First: 2021/05/03]

26. Broman N, Feuth T, Vuorinen T, et al. Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM-a prospective, randomized, single-centre, open-label study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2022;28(6):844-51. doi: 10.1016/j.cmi.2022.02.027 [published Online First: 20220305]

27. Declercq J, Van Damme KFA, De Leeuw E, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised,



- controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(12):1427-38. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00377-5 [published Online First: 20211029]
28. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. *medRxiv* 2021:2021.01.07.21249390. doi: 10.1101/2021.01.07.21249390
29. Hermine O, Mariette X, Porcher R, et al. Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: A randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group. *EClinicalMedicine* 2022;46:101362. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101362 [published Online First: 20220325]
30. Hermine O, Mariette X, Porcher R, et al. Effect of Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Adult Patients with COVID-19 Pneumonia: two Randomised Controlled Trials of the CORIMUNO-19 Collaborative Group. *Eur Respir J* 2022 doi: 10.1183/13993003.02523-2021 [published Online First: 20220203]
31. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* 2021;181(1):32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
32. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(16):1503-16. doi: 10.1056/NEJMoa2028700 [published Online First: 20210225]
33. Rutgers A, Westerweel PE, van der Holt B, et al. Timely administration of tocilizumab improves outcome of hospitalized COVID-19 patients. *PLoS One* 2022;17(8):e0271807. doi: 10.1371/journal.pone.0271807 [published Online First: 20220812]
34. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340 [published Online First: 20201217]
35. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* 2021;181(1):24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
36. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(5):511-21. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00081-3 [published Online First: 20210304]
37. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021;372:n84. doi: 10.1136/bmj.n84
38. Wang D, Fu B, Peng Z, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med* 2021;15(3):486-94. doi: 10.1007/s11684-020-0824-3 [published Online First: 20210309]
39. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994 [published Online First: 20201211]
40. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(12):1407-18. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00331-3 [published Online First: 20210901]
41. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10(4):327-36. doi: 10.1016/s2213-2600(22)00006-6 [published Online First: 20220203]



42. Group RC. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2022;400(10349):359-68. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6
43. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, et al. 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. *The Lancet* 2021 doi: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4
44. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2010;8(11):2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x [published Online First: 2010/08/27]
45. Spyropoulos AC, Anderson FA, Jr., FitzGerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140(3):706-14. doi: 10.1378/chest.10-1944 [published Online First: 2011/03/26]
46. Spyropoulos AC, Cohen SL, Gianos E, et al. 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. doi: 10.1002/rth2.12486
47. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-41. doi: 10.1001/jama.2020.17023
48. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;383(21):2030-40. doi: 10.1056/NEJMoa2022926
49. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(21):2041-52. doi: 10.1056/NEJMoa2019014 [published Online First: 2020/07/25]
50. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. 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 (London, England)* 2020;396(10256):959-67. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31862-6 [published Online First: 2020/09/09]
51. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383(19):1813-26. doi: 10.1056/NEJMoa2007764 [published Online First: 2020/05/24]
52. Consortium ST. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet (London, England)* 2022;399(10339):1941-53. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00519-0 [published Online First: 20220502]
53. Barletta JF, Erstad BL. Drug dosing in hospitalized obese patients with COVID-19. *Critical care (London, England)* 2022;26(1):60. doi: 10.1186/s13054-022-03941-1 [published Online First: 20220314]
54. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2021;325(12):1185-95. doi: 10.1001/jama.2021.2747
55. Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020:2020.10.15.20209817. doi: 10.1101/2020.10.15.20209817
56. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2020;396(10259):1345-52. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32013-4 [published Online First: 2020/10/09]
57. Horby PW, Campbell M, Spata E, et al. Colchicine in patients admitted to hospital with



COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021:2021.05.18.21257267. doi: 10.1101/2021.05.18.21257267

58. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)* 2015;385(9979):1729-37. doi: 10.1016/s0140-6736(14)62449-1 [published Online First: 2015/02/03]

Apêndice I – Metodologia de desenvolvimento das diretrizes e detalhamento das recomendações

1. APRESENTAÇÃO

O presente Apêndice consiste no documento de trabalho do grupo desenvolvedor da atualização das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: tratamento medicamentoso, contendo a descrição da metodologia, as recomendações e seus julgamentos (racional para tomada de decisão, incluindo evidência científica). Esse documento de trabalho tem como objetivo embasar o texto contido nas Diretrizes, aumentar a transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores, e demais potenciais interessados.

Nesta atualização, incluíram-se orientações sobre o baricitinibe (Portaria SCTIE/MS nº 34, de 31 de março de 2022) e foram atualizadas as recomendações do tocilizumabe (Portaria SCTIE/MS nº 101, de 09 de setembro de 2022). Também foram incluídas recomendações de uso anticoagulantes em doses terapêuticas por pacientes não críticos e foi excluída a sugestão de não utilizar casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com COVID-19, não havendo recomendação para estes medicamentos, devido à suspensão da autorização de seu uso emergencial para pacientes com COVID-19 no Brasil.

Dado o processo de atualização, todas as terapias medicamentosas foram reavaliadas e atualizadas, seguindo a metodologia previamente utilizada. Além disso, foi acrescentado baricitinibe, medicamento para o qual não havia recomendações anterior. Assim, as seguintes questões foram contempladas nestas diretrizes:

- **QUESTÃO 1.** DEVEMOS UTILIZAR ANTICOAGULANTES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 2.** DEVEMOS UTILIZAR ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 3.** DEVEMOS UTILIZAR AZITROMICINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 4.** DEVEMOS UTILIZAR BARICITINIBE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 5.** DEVEMOS UTILIZAR CASIRIVIMABE + IMDEVIMABE EM PACIENTES

HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

- **QUESTÃO 6.** DEVEMOS UTILIZAR CLOROQUINA OU HIDROXICLOROQUINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 7.** DEVEMOS UTILIZAR COLCHICINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 8.** DEVEMOS UTILIZAR CORTICOSTEROIDES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 9.** DEVEMOS UTILIZAR IVERMECTINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 10.** DEVEMOS UTILIZAR LOPINAVIR+RITONAVIR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 11.** DEVEMOS UTILIZAR PLASMA CONVALESCENTE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 12.** DEVEMOS UTILIZAR RENDESIVIR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 13.** DEVEMOS UTILIZAR TOCILIZUMABE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

2. PÚBLICO-ALVO, CENÁRIO E POPULAÇÃO-ALVO

Estas Diretrizes têm como público-alvo os profissionais de saúde envolvidos no atendimento de pacientes adultos hospitalizados com COVID-19, em especial médicos intensivistas, internistas, emergencistas, infectologistas e pneumologistas que atuam a nível de atendimento especializado ou atenção hospitalar.

Os pacientes hospitalizados com COVID-19 são a população alvo destas recomendações. Os pacientes não hospitalizados com COVID-19, gestantes e puérperas não foram alvos destas Diretrizes. Da mesma forma, o presente documento não avalia intervenções a nível da atenção primária à saúde e no atendimento especializado ambulatorial do SUS.

3. AVALIAÇÃO DA SUBCOMISSÃO TÉCNICA DE AVALIAÇÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

A proposta de atualização das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: tratamento medicamentoso foi apresentada na 104ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 22 de novembro de 2022. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e Secretaria de Atenção Primária a Saúde (SAPS) que decidiram, por unanimidade, pautar o tema na reunião da Conitec.

4. METODOLOGIA PARA ELABORAÇÃO DESTAS DIRETRIZES

Este documento de atualização das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid - 19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso, contemplou em sua metodologia a descrição da busca por evidências científicas, a formulação de recomendações e seu respectivo julgamento (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto da diretriz.

O grupo desenvolvedor destas Diretrizes foi composto por um grupo de metodologistas e um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS). O painel de especialistas incluiu médicos intensivistas, médicos internistas, médico emergencista, cirurgião vascular e endovascular, infectologistas, reumatologistas, pneumologistas, farmacêuticos e representantes do Ministério da Saúde, universidades, hospitais de excelência e sociedades médicas. Este documento seguiu o método de elaboração de diretrizes rápidas, tomando por base a adoção e/ou a adaptação de recomendações a partir de diretrizes nacionais e internacionais existentes, acompanhado do desenvolvimento de buscas adicionais e novas recomendações sempre que necessário (GRADE ADOLOPMENT).^{1,2}

Foram revisadas as terapias medicamentosas avaliadas pelas mesmas dez diretrizes nacionais e internacionais³⁻¹² para o tratamento da COVID-19 consideradas na versão anterior do documento¹³. O baricitinibe, incorporado no âmbito do SUS para pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam

de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva (Portaria SCTIE/MS nº 34, de 31 de março de 2022), também foi considerado.

Para atualização, em novembro de 2022, o Comitê Gestor organizou um encontro virtual por videoconferência com os especialistas para elaborar e discutir as orientações das novas evidências.

4.1. Síntese e avaliação da certeza da evidência

Nesta atualização, os documentos fontes para a identificação de evidências foram diretrizes existentes, sendo realizadas revisões sistemáticas complementares quando visto a necessidade de inclusão de evidências não contempladas nas diretrizes selecionadas. Foram extraídas as recomendações, os perfis de evidências e os domínios GRADE das tabelas de evidência para decisão através da plataforma e-COVID RecMap, sendo avaliados os documentos originais sempre que necessário.^{14, 15} As diretrizes utilizadas no processo de adaptação foram:

- Organização Mundial da Saúde - OMS: *“Therapeutics and COVID-19 – living guideline”* (abril de 2022);³
- 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”* (junho de 2022);⁴
- Infectious Diseases Society of America – IDSA: *“Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19”* (maio de 2022);⁵
- Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB, Sociedade Brasileira de Infectologia - SBI e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT: *“Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia”* (março de 2022);⁶
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE: *“COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19”* (maio de 2022);⁷
- National Institutes of Health – NIH: *“COVID-19 Treatment Guidelines”* (maio de 2022);⁸

- Society of Critical Care Medicine / Surviving Sepsis Campaign – SCCM/SCC: “*Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update*” (março de 2021).⁹
- European Respiratory Society living guideline – ERS: “*Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline*” (junho de 2022);¹⁰
- American Society of Hematology – ASH: “*ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19*” (maio de 2022);¹¹
- European League Against Rheumatism – EULAR: “*EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19*” (janeiro de 2022)¹².

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. No caso de necessidade de atualização de informações por meio de revisão sistemática, realizou-se a atualização das tabelas de perfis de evidência. Evidências procedentes de publicações *pre-print* e de comunicados de imprensa foram consideradas de forma qualitativa na tomada de decisão, não modificando o nível de evidência avaliado pelos documentos originais. A interpretação dos níveis de evidência de acordo como GRADE é apresentado no Quadro A.

Quadro A: Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE.

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



Nível	Definição	Implicações
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.¹⁶

4.2. Desenvolvimento de recomendações

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

Quadro B: Implicações da força da recomendação para profissionais, pacientes e gestores em saúde.

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

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.¹⁶

Para a elaboração das recomendações, foram considerados os riscos e os benefícios das condutas propostas, seu nível de evidência, além de custos, uso de recursos, aceitabilidade pelos profissionais e barreiras para implementação. A recomendação pode ser a favor ou contra a

intervenção proposta, e ainda pode ser uma recomendação forte (o grupo está bastante confiante que os benefícios superam os riscos) ou condicional/fraca (a recomendação ainda gera dúvidas quanto ao balanço entre benefício e risco). Colocações adicionais sobre as recomendações, como potenciais exceções às condutas propostas ou esclarecimentos, estão documentadas ao longo do texto. A direção e a força da recomendação, assim como sua redação, foram definidas durante as reuniões de elaboração das recomendações.

5. ESCOPO DO DOCUMENTO

A primeira versão destas Diretrizes foi elaborada por meio de uma reunião de escopo para definição de perguntas de pesquisa, seguida de sete reuniões de recomendação em 2021 e uma reunião de recomendação em 2022.

Mediante a incorporação de baricitinibe para o tratamento desta população, este foi incluído no escopo de atualização destas diretrizes (Portaria SCTIE/MS nº 34, de 31 de março de 2022) e de tocilizumabe para o tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados (Portaria SCTIE/MS nº 101, de 9 de setembro de 2022), foi realizada uma nova reunião de recomendação com o painel de especialistas.

Para esta atualização, foram revisadas as evidências disponíveis para todas as tecnologias priorizadas na primeira versão das Diretrizes (anticoagulantes, antimicrobianos, azitromicina, casirivimabe + imdevimabe, cloroquina ou hidroxicloroquina, colchicina, corticosteroides, ivermectina, lopinavir + ritonavir, plasma convalescente, rendesivir, tocilizumabe). Para as tecnologias em saúde sem evidências que alterassem o entendimento anterior do painel de especialistas, foram mantidas as recomendações. No caso de novas evidências ou de tecnologias em saúde não contempladas na primeira versão das Diretrizes (baricitinibe), o painel de especialistas elaborou novas recomendações.

Todos os participantes do processo de elaboração destas diretrizes preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

6. RECOMENDAÇÕES

O conjunto de recomendações realizadas pelo painel está listado no Quadro C. Na sequência, apresentamos as questões clínicas, as recomendações do painel, recomendações de outras

diretrizes, um resumo das evidências e as tabelas de perfil de evidências de acordo com a metodologia GRADE.

Quadro C: Resumo das recomendações feitas pelo painel.

Medicamento	Recomendação
Anticoagulantes	<u>Recomendação 1.1</u> – Recomendamos o uso de anticoagulantes em doses de profilaxia para tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes críticos (em uso de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, cânula nasal de alto fluxo - CNAF -, ventilação mecânica não invasiva - VNI - ou ventilação mecânica invasiva - VMI) com COVID-19 (recomendação não graduada).
	<u>Recomendação 1.2</u> – Sugerimos não utilizar doses intermediárias ou anticoagulação terapêutica em pacientes críticos (em uso de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI) com COVID-19 sem evidência de tromboembolismo (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).
	<u>Recomendação 1.3</u> – Sugerimos utilizar heparina ou enoxaparina sódica em doses terapêuticas em pacientes não críticos (sem necessidade de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI), hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).
Antimicrobianos	<u>Recomendação 2.1</u> – Recomendamos não utilizar antimicrobianos em pacientes com COVID-19 sem suspeita de infecção bacteriana (recomendação não graduada).
Azitromicina	<u>Recomendação 3.1</u> – Recomendamos não utilizar azitromicina, associado ou não a cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
Baricitinibe	<u>Recomendação 4.1</u> – Sugerimos não utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).
	<u>Recomendação 4.2</u> – Sugerimos não utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em baixo fluxo (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
	<u>Recomendação 4.3</u> – Sugerimos utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em alto fluxo ou ventilação não invasiva (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
Casirivimabe + Imdevimabe	<u>Recomendação 5.1</u> – Não é possível emitir recomendação do seu uso no momento (novembro/2022) tendo em vista a suspensão da autorização de uso emergencial pela Anvisa.
Cloroquina ou Hidroxicloroquina	<u>Recomendação 6.1</u> – Recomendamos não utilizar cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
Colchicina	<u>Recomendação 7.1</u> – Recomendamos não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
Corticosteroides	<u>Recomendação 8.1</u> – Recomendamos o uso de dexametasona 6 mg intravenoso (IV) ou via oral, 1x ao dia, por 10 dias, em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de oxigênio suplementar (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
	<u>Recomendação 8.2</u> – Sugerimos não utilizar corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).
Ivermectina	<u>Recomendação 9.1</u> – Sugerimos não utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

Medicamento	Recomendação
Lopinavir+ritonavir	<u>Recomendação 10.1</u> – Recomendamos não utilizar lopinavir+ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
Plasma convalescente	<u>Recomendação 11.1</u> – Recomendamos não utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
Rendesivir	<u>Recomendação 12.1</u> – Sugerimos não utilizar rendesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).
Tocilizumabe	Recomendação 13.1 – Devido à ausência de evidências da utilização de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar, não é possível realizar uma recomendação (sem recomendação).
	Recomendação 13.2 – Sugerimos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em baixo fluxo (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
	Recomendação 13.3 – Sugerimos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em alto fluxo ou ventilação mecânica não invasiva (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).
	Recomendação 13.4 – Sugerimos não utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de VMI ou ECMO (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

Fonte: elaboração própria.

QUESTÃO 1. DEVEMOS UTILIZAR ANTICOAGULANTES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

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

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

Recomendação 1.3 – Sugerimos utilizar heparina ou enoxaparina sódica em doses terapêuticas em pacientes não críticos (sem necessidade de medicamentos vasoativos, terapia de

substituição renal, CNAF, VNI ou VMI), hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

Nota: Na atualização, esta recomendação foi alterada.

Métodos e resultados da busca:

Para o desenvolvimento desta recomendação, as diretrizes que avaliaram o uso hospitalar de anticoagulantes em pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19 foram revisadas. Oito estudos já haviam sido incluídos considerando as referências trazidas pelas diretrizes.¹⁷⁻²⁴ Adicionalmente, foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando a base de dados MEDLINE (via PubMed, Quadro S) para identificação de estudos publicados de 01 de outubro de 2021 (data da última atualização desta questão) até 09 de junho de 2022. A busca na literatura identificou 357 estudos, dos quais três ensaios clínicos randomizados (ECRs) foram incluídos para a síntese de evidências.²⁵⁻²⁷ Foram localizadas evidências sobre os desfechos de mortalidade por todas as causas, eventos trombóticos, hemorragia grave, desfecho composto e dias livres de suporte orgânico.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes avaliadas foram revisitadas e foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas no Quadro D:



Quadro D. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de anticoagulantes no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	According to the Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, use prophylactic doses of anticoagulants, preferably low molecular weight heparin (LMWH) (e.g. enoxaparin 40 mg once daily or dalteparin 5000 IU once daily) in adults with moderate COVID-19 or other indications, unless there is a contraindication, such as risk for major bleeding. Where the estimated glomerular filtration rate (eGFR) is less than 30 mL/min/1.73m ² , unfractionated heparin or clearance-adjusted doses of LMWH may be used (e.g. enoxaparin 20 mg once daily or dalteparin 2500 IU once daily) (Conditional recommendation based on very low certainty in the evidence about effects).	Use prophylactic doses of anticoagulants, preferably low molecular weight heparin (LMWH) (e.g. enoxaparin 40 mg once daily or dalteparin 5000 IU once daily), in adults with moderate, severe or critical COVID-19 or other indications, unless there is a contraindication, such as risk for major bleeding. Where the estimated glomerular filtration rate (eGFR) (see below) is less than 30 mL/min/1.73m ² , unfractionated heparin or clearance-adjusted doses of LMWH may be used (e.g. enoxaparin 20 mg once daily) (Conditional recommendation based on very low certainty in the evidence about effects).	Alterada. Publicação da diretriz: 05 de junho de 2022.
IDSA	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
Diretrizes Brasileiras	Recomendamos o uso de anticoagulantes em doses de profilaxia para tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação não graduada). Sugerimos não utilizar doses intermediárias ou anticoagulação terapêutica em pacientes com COVID-19 sem evidência de tromboembolismo (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).	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). 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	Alterada. Publicação da diretriz: março de 2022.



Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
		baixa). Sugerimos utilizar heparina ou enoxaparina sódica 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).	
NICE	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SCCM	For adults with severe or critical COVID-19 and no evidence of VTE, we suggest against the routine use of therapeutic anticoagulation outside of clinical trials (weak recommendation, very low quality evidence).	For adults with severe or critical COVID-19 and no evidence of VTE, we suggest against the routine use of therapeutic anticoagulation outside of clinical trials (weak recommendation, very low quality evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
	For adults with severe or critical COVID-19, we recommend using pharmacologic venous thromboembolism (VTE) prophylaxis over not using prophylaxis (strong recommendation, moderate-quality evidence).	For adults with severe or critical COVID-19, we recommend using pharmacologic venous thromboembolism (VTE) prophylaxis over not using prophylaxis (strong recommendation, moderate-quality evidence).	
WHO	In hospitalized patients with COVID-19, without an established indication for higher dose anticoagulation, we suggest administering standard thromboprophylaxis dosing of anticoagulation rather than therapeutic or intermediate dosing (conditional recommendation, very low certainty).	In hospitalized patients with COVID-19, without an established indication for higher dose anticoagulation, we suggest administering standard thromboprophylaxis dosing of anticoagulation rather than therapeutic or intermediate dosing (conditional recommendation, very low certainty).	Não alterada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
NIH	#1 Hospitalized nonpregnant adults with COVID-19 should receive prophylactic dose anticoagulation (AIII).	#1 Antithrombotic Therapy for Hospitalized, Nonpregnant Adults Without Evidence of Venous Thromboembolism: <ul style="list-style-type: none"> The Panel recommends against using anticoagulant or antiplatelet therapy to prevent arterial thrombosis 	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.



Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
		<p>outside of the usual standard of care for patients without COVID-19 (AIII).</p> <ul style="list-style-type: none"> In hospitalized patients, low-molecular-weight heparin (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) is preferred over oral anticoagulants, because these 2 types of heparin have shorter half-lives and the effect can be reversed quickly, can be administered intravenously or subcutaneously, and have fewer drug-drug interactions (AIII). 	
		<p>#1 For adults who require low-flow oxygen and do not require intensive care unit (ICU)-level care:</p> <ul style="list-style-type: none"> The Panel recommends using a therapeutic dose of heparin for patients with D-dimer levels above the upper limit of normal, who require low-flow oxygen, and who do not have an increased bleeding risk (CIIa). The Panel recommends using a prophylactic dose of heparin for patients who are not receiving a therapeutic dose of heparin, unless a contraindication exists (AIIb). The Panel recommends against the use of a therapeutic dose of oral anticoagulants for VTE prophylaxis or prevention of COVID-19 progression, except in a clinical trial (AIIa). The Panel recommends against the use of antiplatelet therapy to prevent COVID-19 progression or death in noncritically ill patients (BIIa). 	<p>Alterada.</p> <p>Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.</p>
		<p>#1 For adults who require ICU-level care, including those receiving high-flow oxygen:</p>	<p>Alterada.</p> <p>Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.</p>



Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
		<ul style="list-style-type: none"> The Panel recommends using a prophylactic dose of heparin as VTE prophylaxis, unless a contraindication exists (AI). The Panel recommends against the use of an intermediate dose (e.g., enoxaparin 1 mg/kg once daily) or a therapeutic dose of anticoagulation for VTE prophylaxis, except in a clinical trial (BI). For patients who start on a therapeutic dose of heparin in a non-ICU setting due to COVID-19 and then transfer to the ICU, the Panel recommends switching from the therapeutic dose to a prophylactic dose of heparin, unless VTE is confirmed (BIII). 	
	<p>#2 Continuing anticoagulation with a Food and Drug Administration-approved regimen for extended VTE prophylaxis after hospital discharge can be considered for patients who are at low risk for bleeding and high risk for VTE, as per the protocols for patients without COVID-19 (see details on defining at-risk patients below) (BI).</p>	<p>#2 The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends that hospitalized patients with COVID-19 who are receiving anticoagulant or antiplatelet therapy for underlying medical conditions continue this treatment unless significant bleeding develops, or other contraindications are present (AIII).</p>	<p>Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.</p>
	<p>#3 Hospitalized patients with COVID-19 should not routinely be discharged from the hospital while on VTE prophylaxis (AIII).</p>	<p>#3 The Panel recommends against routinely continuing venous thromboembolism (VTE) prophylaxis for patients with COVID-19 after hospital discharge, except in a clinical trial (AIII).</p>	<p>Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.</p>
ASH	<p>The ASH guideline panel suggests using prophylactic-intensity over intermediate-intensity or therapeutic-intensity anticoagulation in patients with COVID-19 related critical illness who do not have suspected or confirmed VTE (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence about effects).</p>	<p>The ASH guideline panel suggests using prophylactic-intensity over intermediate-intensity or therapeutic-intensity anticoagulation in patients with COVID-19 related critical illness who do not have suspected or confirmed VTE (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence about effects).</p>	<p>Não alterada. Publicação da diretriz: 03 de maio de 2022.</p>

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
European Respiratory Society	The panel recommends offering a form of anticoagulation for hospitalised patients with COVID-19 (strong recommendation, very low quality of evidence).	The panel recommends to offer a form of anticoagulation to hospitalised patients with COVID-19 (strong recommendation, very moderate quality of evidence).	Alterada. Publicação da diretriz: 31 maio de 2022.
EULAR	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022

Fonte: elaboração própria.



Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, foram discutidas as recomendações prévias de diretrizes (**Quadro D**) e as evidências localizadas nas buscas da literatura realizadas em 09 de junho de 2022, o que correspondeu a seis ensaios clínicos randomizados avaliando o uso de anticoagulantes em pacientes críticos com COVID-19 (em uso de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI)^{18-21, 23, 27} e em pacientes não críticos com COVID-19¹⁷⁻²⁶.

Não houve diferença na mortalidade por todas as causas (RR 1,03; IC95% 0,92 a 1,17; Figura A),^{18-21, 27} eventos trombóticos (RR 0,78; IC95% 0,52 a 1,19; Figura B),^{18-21, 27} hemorragia grave (RR 1,59; IC95% 0,92 a 2,75; Figura C),^{18-21, 23, 27} e desfecho composto, que corresponde a tromboembolismo arterial, tromboembolismo venoso, tratamento com oxigenação por membrana extracorpórea, coagulação intravascular disseminada, ou morte (RR 1,02; IC95% 0,86 a 1,20; Figura D),^{21, 23, 27} em pacientes utilizando anticoagulação terapêutica em comparação a profilaxia padrão. Em relação ao desfecho dias livres de suporte orgânico, na análise conjunta dos estudos REMAP-CAP, ACTIV-4a, e ATTACC, o valor mediano para dias livres de suporte de órgãos foi 1 (intervalo interquartil, -1 a 16) entre os pacientes designados para anticoagulação de dose terapêutica e 4 (intervalo interquartil, -1 a 16) entre os pacientes designados para trombopprofilaxia de tratamento usual (razão de chances proporcional ajustada 0,83; intervalo de credibilidade de 95% 0,67 a 1,03) após 21 dias de acompanhamento.

Em relação ao uso de anticoagulantes em pacientes não críticos com COVID-19 (sem necessidade de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI ou VMI),^{17, 22-26} em análise de subgrupo por tipo de medicamento, quando utilizada rivaroxabana, não houve diferença na mortalidade por todas as causas (RR 1,49; IC95% 0,90 a 2,46; Figura E),²⁴ eventos trombóticos (RR 0,75; IC95% 0,45 a 1,26; Figura F),²⁴ e hemorragia grave (RR 2,45; IC95% 0,78 a 7,73; Figura G),²⁴ quando comparada à anticoagulação terapêutica em relação à profilaxia padrão. Quando utilizada heparina, não houve diferença na mortalidade por todas as causas (RR 0,92; IC95% 0,28 a 3,07; Figura E)^{17, 22, 25, 26} e hemorragia grave (RR 1,37; IC95% 0,61 a 3,11; Figura G),^{17, 22, 23, 25, 26} porém houve redução do risco de eventos trombóticos em 57% (RR 0,43; IC95% 0,24 a 0,78; Figura F)^{17, 22, 25, 26} e eventos para o desfecho composto que corresponde a tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial, uso de ventilação mecânica e não invasiva, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e internação em UTI (RR 0,68; IC95% 0,51 a 0,93; Figura H),^{22, 23, 25, 26} quando comparada à anticoagulação terapêutica versus profilaxia padrão. Em relação ao desfecho dias livres de suporte orgânico, na análise conjunta



dos estudos ATTACC, ACTIV-4a, e REMAP-CAP, a anticoagulação terapêutica apresentou uma probabilidade de 98,6% de ser melhor (razão de chance ajustada 1,27; intervalo de credibilidade de 95% 1,03 a 1,58; Tabela B) em comparação com a tromboprolifaxia de cuidados habituais.¹⁷ Já o estudo RAPID observou que o número médio de dias livres de suporte de órgãos foi de 25,8 (desvio padrão = 6,2) no grupo de heparina terapêutica e 24,1 (desvio padrão = 8,8) no grupo de heparina profilática (RC 1,41; IC95% 0,90 a 2,21; p = 0,13) após 28 dias de acompanhamento.²²

Na análise conjunta dos estudos REMAP-CAP, ACTIV-4a e ATTACC, foram avaliados 1.207 pacientes críticos com COVID-19 recebendo suporte ventilatório por CNAF, VNI ou VMI, randomizados para anticoagulação terapêutica por heparina ou para profilaxia padrão.¹⁸ O estudo INSPIRATION avaliou os efeitos da dose intermediária (enoxaparina, 1 mg/kg diário) em comparação à profilática (enoxaparina, 40 mg/dia) de anticoagulação, em 600 pacientes críticos com COVID-19 admitidos em UTI.²⁸

Na análise dos estudos ATTACC, ACTIV-4a e REMAP-CAP, foram randomizados 2.244 pacientes não críticos com COVID-19 que não faziam uso de CNAF, VNI ou VMI para receber regimes pragmaticamente definidos de anticoagulação de dose terapêutica com heparina ou tromboprolifaxia farmacológica de tratamento padrão.¹⁷ O estudo ACTION avaliou os efeitos de doses terapêuticas (pacientes estáveis: rivaroxabana oral 20 mg ou 15 mg diária; pacientes instáveis: dose inicial de enoxaparina subcutânea 1 mg/kg duas vezes ao dia, ou heparina não fracionada IV; ambas seguidas de até 30 dias) em comparação às doses profiláticas (enoxaparina ou heparina não fracionada) de anticoagulantes em 615 pacientes não críticos com COVID-19.²⁴

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 com COVID-19; adicionalmente, a anticoagulação está associada ao 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 com COVID-19, não tendo o mesmo efeito sido observado com anticoagulantes orais (rivaroxabana).

Essas recomendações estão de acordo com as recomendações das diretrizes identificadas.

Considerações gerais e para implementação:

Em pacientes hospitalizados não críticos com COVID-19 (isto é, sem necessidade de medicamentos vasoativos, terapia de substituição renal, CNAF, VNI e VMI), pode ser utilizada anticoagulação terapêutica com heparina não fracionada ou enoxaparina, considerando o risco de sangramento individual. A rivaroxabana não se mostrou efetiva no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, estando associada a maior número potencial de eventos adversos.²⁴

A profilaxia para TEV deve ser realizada preferencialmente com heparina não fracionada, podendo ser utilizadas alternativamente a enoxaparina ou o fondaparinux, conforme posologia apresentada no Quadro E. A escolha preferencial da heparina não fracionada (HNF) 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 opção terapêutica preferencial pode ser definida conforme as particularidades de cada serviço de saúde. Enoxaparina e fondaparinux parecem possuir eficácia semelhante, com a vantagem de a enoxaparina apresentar mais evidências e ser utilizada de forma mais ampla. 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 menor que 30.000 plaquetas por mm³.

Não há indicação de uso rotineiro de anticoagulantes no pós-alta devido a COVID-19. A indicação do uso de anticoagulantes no pós-alta deve seguir os mesmos critérios do paciente que não apresente COVID-19, de acordo com protocolos institucionais, podendo ser utilizados instrumentos de suporte, como score de Pádua e IMPROVE.²⁹⁻³¹ A anticoagulação terapêutica deve ser utilizada em pacientes com indicação clínica específica (por exemplo: fibrilação atrial e TEV), de acordo com a condição de base.

Quadro E: Posologia de medicamentos anticoagulantes.

Medicamento	Grupo de pacientes	Dose
Heparina não fracionada	-	5.000 UI SC, 8/8h
	Pacientes com IMC > 40 kg/m ²	10.000 UI, 12/12h
	Insuficiência renal (ClCr < 30 mL/min)	5.000 UI, 12/12h
Enoxaparina	Até 80 kg	40 mg, 1x/dia
	Entre 80 e 120 kg	60 mg, 1x/dia
	Acima de 120 kg	40 mg, 12/12h
	IMC > 50 kg/m ²	60 mg, 12/12h
	ClCr < 30 mL/min	Não utilizar
Fondaparinux	-	2,5 mg, 1x/dia
	Insuficiência renal (ClCr 20 a 30 mL/min)	2,5 mg a cada 48h
	Insuficiência renal (ClCr < 20 mL/min)	Não utilizar

ClCr: Clearance da creatinina; IMC: índice de massa corpórea (peso em kg / [altura em cm]²); min: minutos; UI: unidades internacionais.

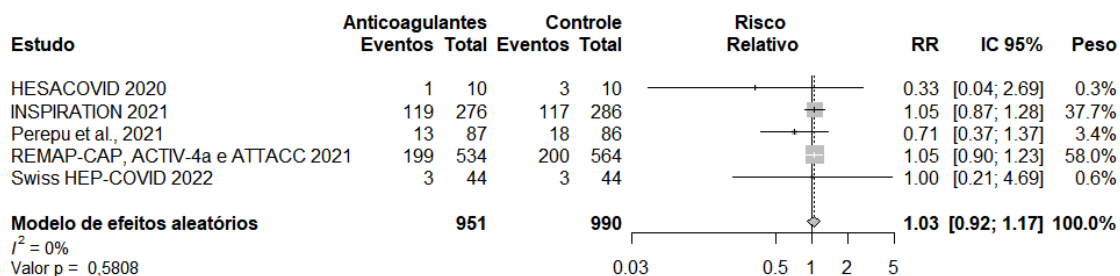
Fonte: elaboração própria.

Síntese da evidência (Meta-análise):

As Figuras A a H apresentam as análises das evidências referentes aos pacientes críticos com COVID-19 que fizeram uso de heparina ou enoxaparina e pacientes não críticos com COVID-19 que fizeram uso de heparina, respectivamente.

1. Pacientes críticos com COVID-19 que fizeram uso de heparina ou enoxaparina
a. Mortalidade

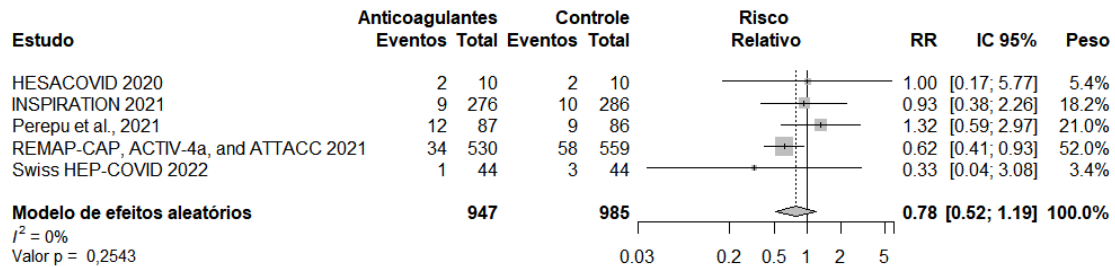
Figura A. Meta-análise avaliando mortalidade em pacientes críticos com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de heparina ou enoxaparina em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

b. Eventos trombóticos

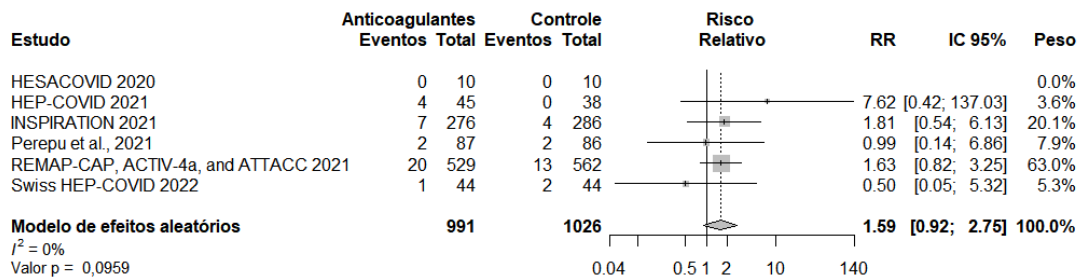
Figura B. Meta-análise avaliando eventos trombóticos em pacientes críticos com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de heparina ou enoxaparina em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

c. Hemorragia grave

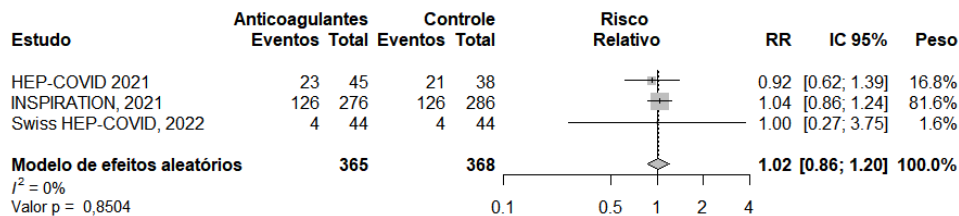
Figura C. Meta-análise avaliando hemorragia grave em pacientes críticos com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de heparina ou enoxaparina em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

d. Desfecho composto

Figura D. Meta-análise avaliando o desfecho composto em pacientes críticos com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de heparina ou enoxaparina em comparação ao controle.



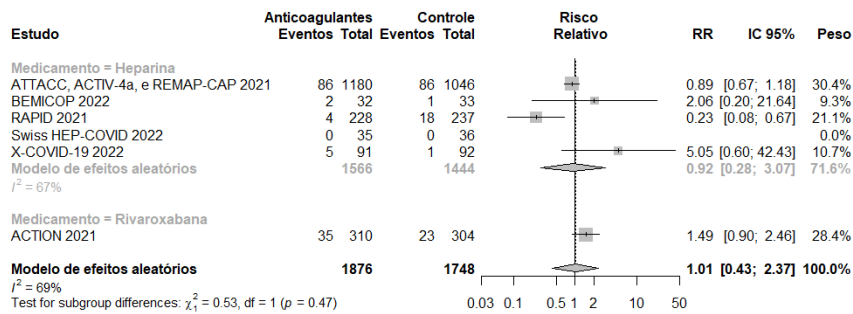
Nota: O estudo HEP-COVID 2021 considerou como desfecho composto tromboembolismo arterial, tromboembolismo venoso ou morte; o estudo INSPIRATION 2021 considerou tromboembolismo arterial, tromboembolismo venoso, tratamento com oxigenação por membrana extracorpórea ou morte; o estudo SWISS HEP-COVID 2022 considerou tromboembolismo arterial, tromboembolismo venoso, coagulação intravascular disseminada ou morte.

Fonte: elaboração própria.

2. Pacientes não críticos com COVID-19 que fizeram uso de rivaroxabana e heparina ou enoxaparina.

a. Mortalidade

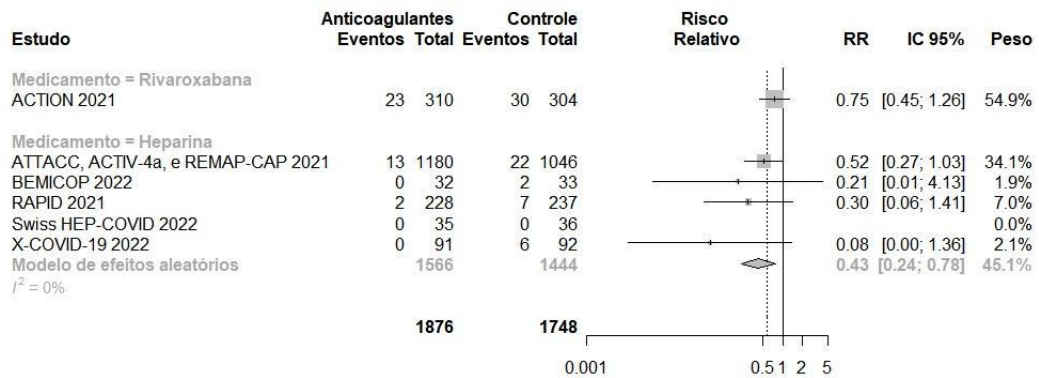
Figura E. Meta-análise avaliando mortalidade em pacientes não críticos com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de rivaroxabana e heparina ou enoxaparina em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

b. Eventos trombóticos

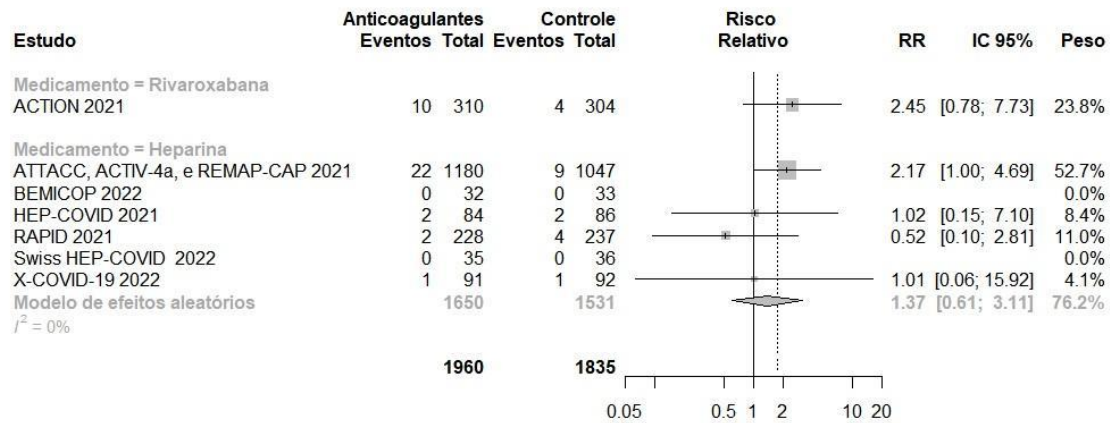
Figura F. Meta-análise avaliando eventos trombóticos em pacientes não críticos com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de rivaroxabana e heparina ou enoxaparina em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

c. Hemorragia grave

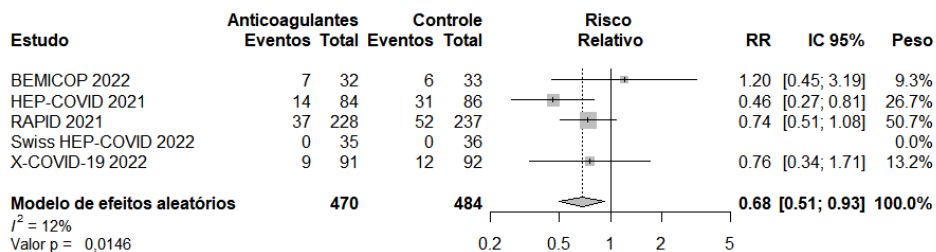
Figura G. Meta-análise avaliando hemorragia grave em pacientes não críticos com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de rivaroxabana e heparina ou enoxaparina em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

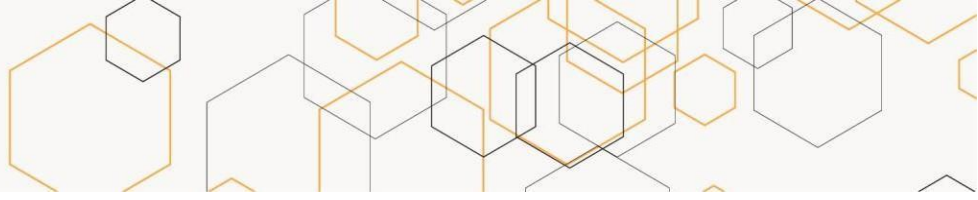
d. Desfecho composto

Figura H. Meta-análise avaliando o desfecho composto em pacientes não críticos com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de de rivaroxabana e heparina ou enoxaparina em comparação ao controle.



Nota: O estudo BEMICOP 2022 considerou como desfecho composto tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial, uso de ventilação mecânica, infarto agudo do miocárdio, desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo moderado/severo, internação em Unidade de Terapia Intensiva ou morte; o estudo HEP-COVID 2021 considerou tromboembolismo arterial, tromboembolismo venoso ou morte; o estudo RAPID 2021 considerou uso de ventilação mecânica invasiva e não invasiva, internação em Unidade de Terapia Intensiva ou morte; o estudo SWISS HEP-COVID 2022 considerou tromboembolismo arterial, tromboembolismo venoso, coagulação intravascular disseminada ou morte; o estudo X-COVID-19 considerou tromboembolismo venoso, uso de ventilação mecânica, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo moderado/severo e internação em Unidade de Terapia Intensiva ou morte.

Fonte: elaboração própria.

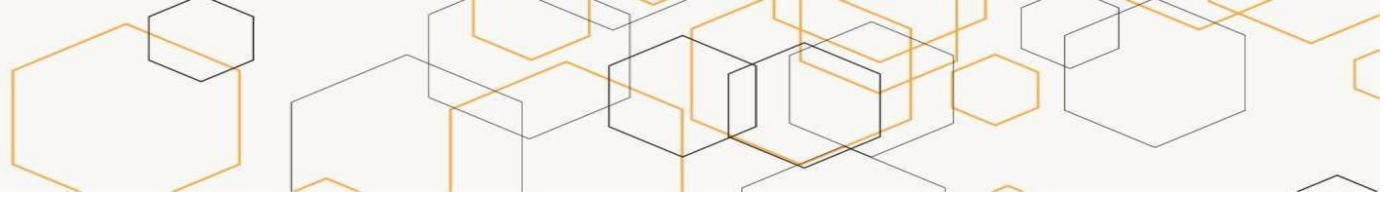


Perfil de evidências:

O perfil de evidências conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de anticoagulantes é apresentado nas Tabela A e B.

Tabela A: Perfil de evidências - Devemos utilizar anticoagulantes (heparina ou enxoparina) em pacientes críticos hospitalizados com COVID-19?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com trombotoprofilaxia em dose profilática	Com Trombotoprofilaxia em dose terapêutica		Risco com trombotoprofilaxia em dose profilática	Diferença de risco com Trombotoprofilaxia em dose terapêutica
Mortalidade por todas as causas (seguimento: média 28-30 dias)											
1941 (5 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	341/990 (34,4%)	335/951 (35,2%)	RR 1,03 (0,92 para 1,17)	344 por 1.000	10 mais por 1.000 (de 28 menos para 59 mais)
Eventos trombóticos											
1932 (5 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^{b,c}	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	82/985 (8,3%)	58/947 (6,1%)	RR 0,78 (0,52 para 1,19)	83 por 1.000	18 menos por 1.000 (de 40 menos para 16 mais)
Hemorragia grave											
2017 (6 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^{b,c}	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	21/1026 (2,0%)	34/991 (3,4%)	RR 1,59 (0,92 para 2,75)	20 por 1.000	12 mais por 1.000 (de 2 menos para 36 mais)
Desfecho composto (tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial, tratamento com oxigenação por membrana extracorpórea ou mortalidade por todas as causas)											
733 (3 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	151/368 (41,0%)	153/365 (41,9%)	RR 1,02 (0,86 para 1,20)	410 por 1.000	8 mais por 1.000 (de 57 menos para 82 mais)



Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com trombo profilaxia em dose profilática	Com Trombo profilaxia em dose terapêutica		Risco com trombo profilaxia em dose profilática	Diferença de risco com Trombo profilaxia em dose terapêutica

Dias livres de suporte orgânico (ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, oxigênio nasal de alto fluxo, terapia vasopressora ou suporte de ECMO) (seguimento: média 21 dias)

1103 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	O valor mediano para dias livres de suporte de órgãos foi 1 (intervalo interquartil, -1 a 16) entre os pacientes designados para anticoagulação de dose terapêutica e 4 (intervalo interquartil, -1 a 16) entre os pacientes designados para trombo profilaxia de tratamento usual (razão de chances proporcional ajustada 0,83; intervalo de credibilidade de 95% 0,67 a 1,03).				
-----------------	--------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	--	--	--	--	--

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

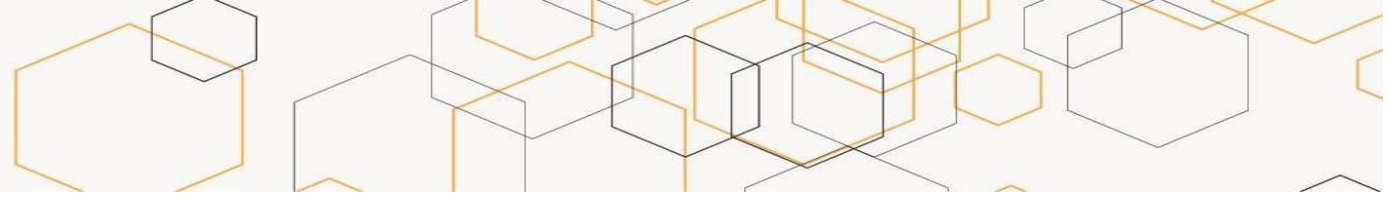
Explicações:

- Inadequada alocação sigilosa durante o processo de randomização.
- Intervalo de confiança amplo.
- Pequeno número de eventos.
- Pequeno número de pacientes.
- Evidência baseada em um único estudo.

Referências

- REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):777-789. doi: 10.1056/NEJMoa2103417.
- Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, Sutamtewagul G, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *J Thromb Haemost*. 2021 Sep;19(9):2225-2234. doi: 10.1111/jth.15450.
- INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour M, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 27;325(16):1620-1630. doi: 10.1001/jama.2021.4152.
- Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, Miranda CH. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res*. 2020 Dec;196:359-366. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.026.
- Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S et al.; HEP-COVID Investigators. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021 Dec 1;181(12):1612-1620. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2022 Feb 1;182(2):239.
- Blondon M, Cereghetti S, Pugin J, Marti C, Darbellay Farhoumand P, Reny JL, Calmy A, et al. Therapeutic anticoagulation to prevent thrombosis, coagulopathy, and mortality in severe COVID-19: The Swiss COVID-HEP randomized clinical trial. *Res Pract Thromb Haemost*. 2022 May 18;6(4):e12712. doi: 10.1002/rth2.12712.

Fonte: elaboração própria.


Tabela B: Perfil de evidências - Devemos utilizar anticoagulantes (heparina ou enxoparina) em pacientes não críticos hospitalizados com COVID-19?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com tromboprolaxia em dose profilática	Com Tromboprolaxia em dose terapêutica		Risco com tromboprolaxia em dose profilática	Diferença de risco com Tromboprolaxia em dose terapêutica
Mortalidade por todas as causas											
3010 (5 ECRs)	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^{c,d}	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	106/1444 (7,3%)	97/1566 (6,2%)	RR 0,92 (0,28 para 3,07)	73 por 1.000	6 menos por 1.000 (de 53 menos para 152 mais)
Eventos trombóticos											
3010 (5 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	37/1444 (2,6%)	15/1566 (1,0%)	RR 0,43 (0,24 para 0,78)	26 por 1.000	15 menos por 1.000 (de 19 menos para 6 menos)
Hemorragia grave											
3181 (6 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^{c,d}	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	16/1531 (1,0%)	27/1650 (1,6%)	RR 1,37 (0,61 para 3,11)	10 por 1.000	4 mais por 1.000 (de 4 menos para 22 mais)
Desfecho composto (tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial, uso de ventilação mecânica e não invasiva, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e internação em UTI)											
954 (5 ECRs)	não grave ^a	não grave	Não grave	grave ^d	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	101/484 (20,9%)	67/470 (14,3%)	RR 0,68 (0,51 para 0,93)	209 por 1.000	67 menos por 1.000 (de 102 menos para 15 menos)

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com trombotoprofilaxia em dose profilática	Com Trombotoprofilaxia em dose terapêutica		Risco com trombotoprofilaxia em dose profilática	Diferença de risco com Trombotoprofilaxia em dose terapêutica

Dias livres de suporte orgânico (ventilação mecânica invasiva ou não invasiva, oxigênio nasal de alto fluxo, terapia vasopressora ou suporte de ECMO) (seguimento: variação 21 dias para 28 dias)

2692 (2 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	ATTACC, ACTIV-4a, e REMAP-CAP 2021: anticoagulação terapêutica foi superior ao tratamento profilático em 98,6% (<i>odds ratio</i> ajustada 1,27; intervalo de credibilidade de 95% 1,03 a 1,58), RAPID 2021: observou que o número médio de dias livres foi de 25,8 (DP 6,2) no grupo de heparina terapêutica e 24,1 (DP 8,8) no grupo de heparina profilática (<i>odds ratio</i> 1,41; IC95% 0,90 a 2,21; p = 0,13) após 28 dias de acompanhamento.				
------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	--	--	--	--	--

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

Explicações:

a. Inadequada alocação sigilosa durante o processo de randomização.

b. As estimativas pontuais variam amplamente. A magnitude da heterogeneidade estatística foi alta, com I²: 67%, o intervalo de confiança não se sobrepõe e a direção do efeito não é consistente entre os estudos incluídos.

c. Intervalo de confiança amplo.

d. Número pequeno de eventos.

e. A direção do efeito não é consistente entre os estudos incluídos.

Referências

1. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, Mignatti A, Gianos E, et al.; HEP-COVID Investigators. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Dec 1;181(12):1612-1620. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2022 Feb 1;182(2):239.

2. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, Barbosa LM, et al.; 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 Jun 12;397(10291):2253-2263. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01203-4.

3. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with COVID-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ.* 2021 Oct 14;375:n2400. doi: 10.1136/bmj.n2400.

6. Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, Ruiz-Artacho P, Filella D, Carbonell C, et al.; BEMICOP Investigators. Therapeutic versus Prophylactic Bempiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Thromb Haemost.* 2022 Feb;122(2):295-299. doi: 10.1055/a-1667-7534.

Fonte: elaboração própria.



QUESTÃO 2. DEVEMOS UTILIZAR ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

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

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes avaliadas previamente foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas no Quadro F:



Quadro F. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de antimicrobiano no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 05 de junho de 2022.
IDSA	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
Diretrizes Brasileiras	Recomenda o uso de antibacterianos em pacientes com COVID-19 com suspeita da infecção bacteriana (recomendação não graduada).	Recomendamos não utilizar antimicrobianos em pacientes com COVID-19 sem suspeita de infecção bacteriana (recomendação não graduada).	Alterada. Publicação da diretriz: março de 2022.
NICE	Revisada a tecnologia, sem elaborar uma recomendação formal.	Revisada a tecnologia, sem elaborar uma recomendação formal.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SCCM	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
WHO	Não avaliada.	Não avaliada.	Adicionada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
NIH	Não avaliada.	In the absence of a proven or suspected bacterial infection, the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends against the use of empiric broad-spectrum antibiotics in patients with severe or critical COVID-19 (BIII).	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022. Última atualização da recomendação: 31 de maio de 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
European Respiratory Society	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
EULAR	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.

Resumo das evidências:

Não foram encontradas evidências sobre o uso de antimicrobianos em pacientes hospitalizados, conforme diretrizes avaliadas (Quadro F). A taxa de coinfeção e de infecção secundária em pacientes com COVID-19 é relativamente baixa.³²

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações julgou que não há base para uso de antimicrobianos de rotina para pacientes com COVID-19, sem suspeita de infecção bacteriana associada, uma vez que a coinfeção é incomum, assim, decidiu por não recomendar o seu uso.³²

Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- Pacientes que na admissão estiverem com suspeita de sepse, sem diagnóstico definido de 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 (ex. consolidação radiológica pulmonar, leucitose 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 do 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 descalonamento ou suspensão;
- Manter alto nível de suspeição para Infecções relacionadas à assistência à saúde, como pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção do trato urinário e infecção de cateter.



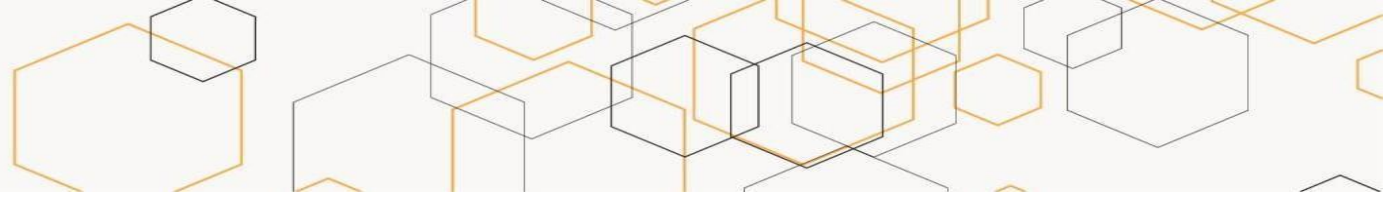
QUESTÃO 3. DEVEMOS UTILIZAR AZITROMICINA (AZ) EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

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).

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes nacionais e internacionais avaliadas previamente foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas no Quadro G:


Quadro G. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de azitromicina no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status/ Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	Do not use azithromycin for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, Low certainty of evidence).	Do not use azithromycin for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, Low certainty of evidence).	Não alterada.
	Do not use hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, Low certainty of evidence).	Do not use hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, Low certainty of evidence).	Publicação da diretriz: 05 de junho de 2022.
IDSA	Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine plus azithromycin (strong recommendation, Low certainty of evidence).	Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine plus azithromycin (strong recommendation, Low certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
Diretrizes Brasileiras	Sugere não utilizar a combinação de hidroxicloroquina ou cloroquina e azitromicina de rotina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).	Recomendamos não utilizar azitromicina, associada ou não à cloroquina ou à hidroxicloroquina, em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).	Alterada. Publicação da diretriz: março de 2022.
NICE	Não avaliada.	Do not use azithromycin to treat people with COVID-19 (hospitalised) (strong recommendation, low certainty of evidence).	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SCCM	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
WHO	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 21 de abril de 2022.
NIH	The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends against the use of chloroquine or hydroxychloroquine and/or azithromycin for the treatment of	The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends against the use of chloroquine or hydroxychloroquine and/or azithromycin for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients (AI) and in nonhospitalized patients (Alla).	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status/ Data da última versão / Revisão consultada
	COVID-19 in hospitalized patients (AI) and in nonhospitalized patients (Alla).		
European Respiratory Society	The panel suggests not to offer azithromycin to hospitalised patients with COVID-19 in the absence of bacterial infection (conditional recommendation, very low quality of evidence).	The panel recommends not to offer azithromycin to hospitalized patients with COVID-19 in the absence of bacterial infection (strong recommendation, moderate quality of evidence).	Alterada.
	According to the European Respiratory Society the panel suggests not to offer hydroxychloroquine and azithromycin in combination to patients with COVID-19 (conditional recommendation, moderate quality evidence).	According to the European Respiratory Society the panel recommends not to offer hydroxychloroquine and azithromycin in combination to patients with COVID-19 (strong recommendation, moderate quality evidence).	Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
EULAR	Hydroxychloroquine should be avoided for treating any stage of SARS-CoV-2 infection since it does not provide any additional benefit to the standard of care, and could worsen the prognosis in more severe patients particularly if coprescribed with azithromycin (LoE 2).	Hydroxychloroquine should be avoided for treating any stage of SARS-CoV-2 infection since it does not provide any additional benefit to the standard of care, and could worsen the prognosis in more severe patients particularly if coprescribed with azithromycin (LoE 2).	Não alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.



Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 23 de dezembro de 2020, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão (Quadro G). O perfil de evidências é apresentado na Tabela C, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Um ensaio clínico randomizado não descartou o risco de mortalidade intra-hospitalar em pacientes tratados com uma combinação de hidroxicloroquina e azitromicina (HCQ + AZ) (HR 0,64; IC 95% 0,18 a 2,21). Três estudos não randomizados não identificaram associação entre tratamento com HCQ + AZ e mortalidade (Ip et al., 2020: HR 0,98; IC 95% 0,75 a 1,28]; Magagnoli et al., 2020: HR ajustado 0,89; IC 95% 0,45 a 1,77]; Rosenberg et al., 2020: HR ajustado 1,35; IC 95% 0,79 a 2,40).³³⁻³⁵ Ensaio clínico randomizado realizado no Brasil com 447 pacientes graves ou críticos hospitalizados por COVID-19, avaliando a associação de hidroxicloroquina e azitromicina, comparado a hidroxicloroquina, não identificou diferença significativa na melhora clínica com a associação dos dois medicamentos, com o grupo controle possuindo resultados absolutos mais favoráveis (OR 1,36; IC 95% 0,94 a 1,97; p = 0,11).³⁶

Em relação a segurança do medicamento, um ECR demonstrou aumento do risco de prolongamento do intervalo QT em pacientes tratados com HCQ + AZ (RR 8,50; IC 95% 1,16 a 62,31).³⁷ Além disso, dois estudos reportaram prolongamento do intervalo QT em 10 dos 95 pacientes avaliados, demonstrando risco elevado para arritmias clinicamente relevantes em pacientes que fizeram uso de HCQ + AZ.^{38,39} Por fim, um estudo de caso-controle que avaliou pacientes com COVID-19 tratados com HCQ + AZ (n = 22) em comparação a pacientes saudáveis (n = 34) identificou valores maiores mínimos (415 vs. 376 ms), médios (453 vs. 407 ms) e máximos (533 vs. 452 ms) de intervalo QTc.⁴⁰

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que as evidências não apresentam benefício com o uso de azitromicina em pacientes hospitalizados com COVID-19.^{35,36,38-40} O medicamento não foi recomendado por diretrizes internacionais.



Considerações gerais e para implementação:

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

Perfil de evidências:

O perfil de evidência conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de azitromicina é apresentado na Tabela C.

Tabela C: Perfil de evidências - Devemos utilizar azitromicina em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
No de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Avaliação da certeza	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com hidroxicloroquina e azitromicina		Risco com controle	Diferença de risco com hidroxicloroquina e azitromicina
Mortalidade (ECR) (seguimento: variação 22 dias para 49 dias)											
345 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave ^b	grave ^{c,d,e}	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	6/173 (3,5%)	5/172 (2,9%)	HR 0,64 (0,18 para 2,21)	35 por 1.000	12 menos por 1.000 (de 28 menos para 40 mais)
Mortalidade (EC não randomizado)											
(3 estudos observacionais)	muito grave ^f	não grave	não grave	grave ^d	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Três estudos não randomizados não conseguiram identificar uma associação entre pessoas tratadas com HCQ + AZ e mortalidade: Ip relatou uma razão de risco (HR) ajustada de 0,98 (IC 95% 0,75 a 1,28); Magagnoli relatou uma HR ajustada em um subconjunto após o ajuste do escore de propensão de 0,89 (IC 95% 0,45 a 1,77); Rosenberg 2020 relatou uma HR de 1,35 (IC 95%: 0,79, 2,40) (Ip, Magagnoli 2020, Rosenberg 2020).				
Estado clínico (avaliado com: escala de 7 pontos, valores mais altos representam piores desfechos clínicos)											
345 (1 ECR)	não grave ^{e,g}	não grave	não grave ^b	grave ^{d,h}	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	173	172	-	A média do estado clínico foi 0	DM 0.99 mais alto (0.57 mais alto para 1.73 mais alto)
Falha virológica (seguimento: variação 5 dias para 6 dias; avaliado com teste PCR)											
83 (2 estudos observacionais)	muito grave ⁱ	grave ^j	grave ^k	grave ^c	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	12/12 (100,0%)	29/71 (40,8%)	não estimável	1.000 por 1.000	

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Avaliação da certeza	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com hidroxicloroquina e azitromicina		Risco com controle	Diferença de risco com hidroxicloroquina e azitromicina
Prolongamento QT (ECR)											
174 (1 ECR)	não grave	não grave	grave ^{l,m}	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/58 (1,7%)	17/116 (14,7%)	RR 8,50 (1,16 para 62,31)	17 por 1.000	129 mais por 1.000 (de 3 mais para 1.000 mais)
Prolongamento QT (EC não randomizado)											
95 (2 estudos observacionais)	muito grave ⁱ	não grave	grave ^m	grave ^c	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA		10/95 (10,5%)	não estimável	0 por 1.000	
Eventos adversos graves											
289 (1 ECR)	grave ^g	não grave	não grave	grave ^{c,d}	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	0/50 (0,0%)	5/239 (2,1%)	RR 2,34 (0,13 para 41,61)	0 por 1.000	0 menos por 1.000 (de 0 menos para 0 menos)

DM: diferença da média; ECR: ensaio clínico randomizado; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo. * Evidência adicional considerada para tomada de decisão: ensaio clínico randomizado realizado no Brasil com 447 pacientes graves ou críticos hospitalizados por COVID-19, avaliando a associação de hidroxicloroquina e azitromicina, comparado a hidroxicloroquina, não identificou diferença significativa na melhora clínica com a associação dos dois medicamentos, com o grupo controle possuindo resultados absolutos melhores (OR 1,36; IC 95% 0,94 a 1,97; p = 0,11).

a. As cointervenções foram fornecidas aos pacientes, mas equilibradas entre os braços. Cavalcanti 2020 foi um estudo aberto; no entanto, provavelmente não influenciou o resultado da mortalidade.

b. Cavalcanti 2020 excluiu pessoas que recebem oxigênio suplementar a uma taxa de mais de 4 litros por minuto.

c. Um número muito pequeno de eventos. Tamanho ótimo da informação não atingido.

d. O IC 95% inclui potencial risco e benefício.

e. O grupo elaborador revisou as evidências e considerou como grave, ao invés de muito grave, a imprecisão para o desfecho mortalidade e não grave em vez de grave para risco de viés no desfecho estado clínico, assim, a qualidade da evidência foi julgada como moderada e não baixa para esses desfechos, divergindo da avaliação inicial realizada pela IDSA.

f. Preocupações com confusão não avaliada e residual. Múltiplas cointervenções recebidas entre os braços.

g. Cavalcanti realizou um ensaio clínico aberto.

h. Tamanho ótimo da informação não atingido.

i. Nenhum grupo de controle contemporâneo; nenhum ajuste para a gravidade da linha de base, resultando em alto risco de confusão residual.

- j. Duas séries de casos da França mostraram resultados divergentes
- k. Marcador substituto para mortalidade ou resolução de COVID-19.
- l. Avaliação indireta de mortalidade específica por arritmia.

m. A azitromicina e a hidroxicloroquina podem causar de forma independente o prolongamento do intervalo QT. Usados juntos, pode haver um efeito aditivo. Deve-se ter cuidado com outros agentes conhecidos por prolongar o intervalo QT.

Referências:

1. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate COVID-19. *N Engl J Med* 2020.
2. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *Jama* 2020.
3. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. *Med* 2020.
4. Ip A, Berry DA, Hansen E, et al. Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients-An Observational Study. *medRxiv* 2020.
5. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105949.
6. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a sixday follow up: an observational study. [Preprint - not peer reviewed]. 2020.
7. Molina JM, Delaugerre C, Goff J, 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. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2020.
8. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv* 2020.

Fonte: adaptada da IDSA.⁵



QUESTÃO 4. DEVEMOS UTILIZAR BARICITINIBE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

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

Recomendação 4.2 – Sugerimos não utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em baixo fluxo (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

Recomendação 4.3 – Sugerimos utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em alto fluxo ou ventilação não invasiva (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

Nota: Esta recomendação não constava no documento anterior, uma vez que a tecnologia em saúde não havia sido priorizada.

Métodos e resultados da busca:

Para o desenvolvimento desta recomendação, as diretrizes que avaliaram o uso hospitalar de baricitinibe em pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19 foram revisadas. Adicionalmente, foram avaliadas as referências citadas no *Relatório de Recomendação Baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva*.⁴¹ Além disso, foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando as bases de dados MEDLINE (via PubMed; em 21 de junho de 2022) e MedRxiv (em 21 de junho de 2022; Quadro T). A revisão sistemática identificou 121 estudos no PubMed e 125 no MedRxiv. Foram incluídas 4 publicações de 3 ECRs para a síntese de evidências (ACCTT-2, COV-BARRIER e RECOVERY) que avaliaram os efeitos do baricitinibe⁴²⁻⁴⁵ das quais duas são publicações do COV-BARRIER contempladas previamente nessas diretrizes.⁴³⁻⁴⁴ As evidências apresentaram os desfechos de mortalidade, alta hospitalar, tempo até a alta hospitalar, tempo de recuperação, necessidade de VMI ou óbito, e eventos adversos (EA) gerais e graves.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes nacionais e internacionais foram avaliadas e foi identificada a necessidade da inclusão da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status

atual são apresentadas no Quadro H:

Quadro H. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de baricitinibe no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
IDSA	Recommendation 23 (UPDATED 4/29/2022): Among hospitalized adults with severe* COVID-19, the IDSA panel suggests baricitinib with corticosteroids rather than no baricitinib. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)	Adicionada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
	Recommendation 24: Among hospitalized patients with severe* COVID-19 who cannot receive a corticosteroid (which is standard of care) because of a contraindication, the IDSA guideline panel suggests use of baricitinib with remdesivir rather than remdesivir alone. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)	Adicionada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
NIH	For recently hospitalized COVID-19 patients (i.e., those within 3 days of hospital admission) not admitted to the ICU who have rapidly increasing oxygen needs, require high-flow oxygen or noninvasive ventilation, and have increased markers of inflammation (CRP \geq 75 mg/L), add baricitinib or tocilizumab (drugs are listed alphabetically and not in order of preference) to dexamethasone or dexamethasone plus remdesivir treatment.	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
WHO	The World Health Organization (WHO) recommends treatment with baricitinib.	Adicionada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
European Respiratory Society	The panel recommends to offer treatment with baricitinib, to hospitalised patients with COVID-19 requiring oxygen, or on high-flow oxygen devices, or non-invasive ventilation. (Strong recommendation, high quality of evidence)	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	The panel suggests NOT to offer JAK inhibitors other than baricitinib to hospitalised patients with COVID-19, except in clinical trials or when other recommended immunomodulators are not available. (Conditional recommendation, low quality of evidence)	
	The panel suggests NOT to offer JAK inhibitors to patients with COVID-19 requiring hospitalisation but not requiring supplementary oxygen. (Conditional recommendation, low quality of evidence)	
EULAR	In patients with COVID-19 requiring oxygen therapy, non-invasive ventilation or high-flow oxygen, the combination of glucocorticoids and baricitinib or tofacitinib could be considered since it might decrease disease progression and mortality (LoE 2).	Adicionada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, foram discutidas as recomendações prévias de diretrizes internacionais (Quadro H) e as evidências identificadas na revisão sistemática realizada em 21



de junho de 2022.

Os estudos ACCTT-2 e COV-BARRIER avaliariam o uso diário de 4 mg por via oral (dois comprimidos de 2 mg) ou por sonda nasogástrica, durante 14 dias ou até a alta hospitalar.⁴²⁻⁴⁴ Os pacientes que apresentaram valores reduzidos para a taxa de filtração glomerular receberam 2 mg uma vez ao dia (ACCTT-2: menor que 60 mL/minuto; COV-BARRIER: 30 a 60 mL/minuto; RECOVERY: menor que 60 mL/minuto ou em uso de probenecida).⁴²⁻⁴⁵ No estudo ACCTT-2, todos os pacientes receberam remdesivir (200 mg no dia 1, seguido de uma dose de manutenção de 100 mg nos dias 2 a 10; IV) em ambos os grupos do estudo.⁴²

Tendo em vista a heterogeneidade dos resultados encontrada nos subgrupos de pacientes de acordo com o uso de O₂ basal, foi realizada a meta-análise dos resultados, apresentados e discutidos em quatro subgrupos de pacientes que: não faziam uso de O₂, faziam uso de O₂ em baixo fluxo, em uso de VNI ou de O₂ alto fluxo e, por fim, em VMI ou ECMO. Cabe ressaltar que apenas os pacientes dos grupos que faziam uso de O₂ em baixo fluxo ou que estavam em uso de VNI ou alto fluxo de O₂ poderiam utilizar o baricitinibe, conforme a recomendação da Conitec, de modo que apenas para estes casos as recomendações foram discutidas R.⁴¹

Para os pacientes que faziam uso de O₂ em baixo fluxo, o uso de baricitinibe em comparação ao grupo controle teve resultados favoráveis apenas para o desfecho sobre tempo de recuperação (diferença média: -1,00 dia; IC 95% -1,71 a -0,29; Figura I).⁴² Para os desfechos mortalidade, alta hospitalar e desfecho composto VMI ou óbito, não foram encontradas diferenças entre os grupos baricitinibe e controle (RR 0,78; IC 95% 0,51 a 1,19; Figura J),^{42 43 45} RR 1,02; IC 95% 1,00 a 1,04; Figura K),⁴⁵ VMIRR 0,95; IC 95% 0,83 a 1,10; Figura L; respectivamente).⁴⁵

Nos casos de pacientes que estavam em uso de VNI ou alto fluxo, o uso de baricitinibe em comparação ao grupo controle teve resultados favoráveis para todos os desfechos considerados: mortalidade (RR 0,72; IC 95% 0,57 a 0,91; Figura J),^{42 43 45} alta hospitalar (RR 1,11; IC 95% 1,04 a 1,18; Figura K),⁴⁵ tempo de recuperação (diferença de média: -5,00 dias; IC 95% -9,47 a -0,53; Figura I),⁴² desfecho composto VMI ou óbito (RR 0,81; IC 95% 0,71 a 0,93; Figura L).⁴⁵

Já os pacientes não contemplados pela recomendação da Conitec, quais sejam o grupo que estava em VMI ou ECMO, apresentaram resultados favoráveis ao baricitinibe em comparação ao grupo controle nos desfechos mortalidade (RR 0,77; IC 95% 0,60 a 0,98; Figura J)^{42 44 45} e tempo até a alta hospitalar (diferença de média: -2,40; IC 95% -4,63 a -0,17; Figura M).⁴³ Por outro lado, o uso de baricitinibe não foi associado a benefícios no desfecho alta hospitalar (RR 1,09; IC 95% 0,74 a 1,62; Figura K).⁴⁵ Já o grupo que não estava em uso de O₂ na

avaliação basal não apresentou diferença entre o uso de baricitinibe e grupo controle entre todos os desfechos avaliados (Figura I - tempo de recuperação; Figura J - mortalidade; K- alta hospitalar; Figura L - VMI ou óbito;).

Os desfechos eventos adversos gerais e graves foram avaliados na amostra geral. Para os eventos gerais, não foram encontradas diferenças entre os grupos baricitinibe e controle (RR 0,93; IC 95% 0,85 a 1,02; Figura N).⁴²⁻⁴⁴ Para eventos adversos graves, o grupo baricitinibe apresentou melhores resultados (RR 0,77; IC 95% 0,66 a 0,90; Figura O).⁴²⁻⁴⁴

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que há benefício com o uso de baricitinibe no paciente hospitalizado com COVID-19 em uso de oxigênio de alto fluxo ou VNI. A evidência disponível sugere benefício incerto em pacientes sem necessidade de O₂ suplementar e que estão em uso de oxigênio em baixo fluxo, devendo tocilizumabe ser priorizado. Essas recomendações estão em linha com as recomendações das diretrizes identificadas.

Considerações gerais e para implementação:

Estudos mostram potencial benefício do uso de baricitinibe em pacientes em VMI ou ECMO, contudo o medicamento não aprovação regulatória para uso nessa população, não tendo sua incorporação avaliada pela CONITEC.

Na população em CNAF ou VNI pode-se se proceder com o uso de tocilizumabe ou baricitinibe, com os medicamentos possuindo efetividade semelhante. Não há indicação de uso de associação de baricitinibe e tocilizumabe.

Em pacientes com insuficiência renal, é necessário ajustar a dose conforme a estimativa da taxa de filtração glomerular (eTFG). A dose de baricitinibe recomendada em pacientes com eTFG entre 30 e 60 mL/min/1,73 m² é de 2 mg, 1x/dia. Baricitinibe não é recomendado para uso em pacientes com eTFG estimada < 30 mL/min/1,73 m².

Não é necessário o ajuste da dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Baricitinibe não foi estudado em pacientes com comprometimento hepático grave para a indicação COVID-19 e, portanto, não é recomendado para esses pacientes.

Evitar o início ou interromper o tratamento com baricitinibe em pacientes com uma contagem absoluta de linfócitos < 500 células/mm³.

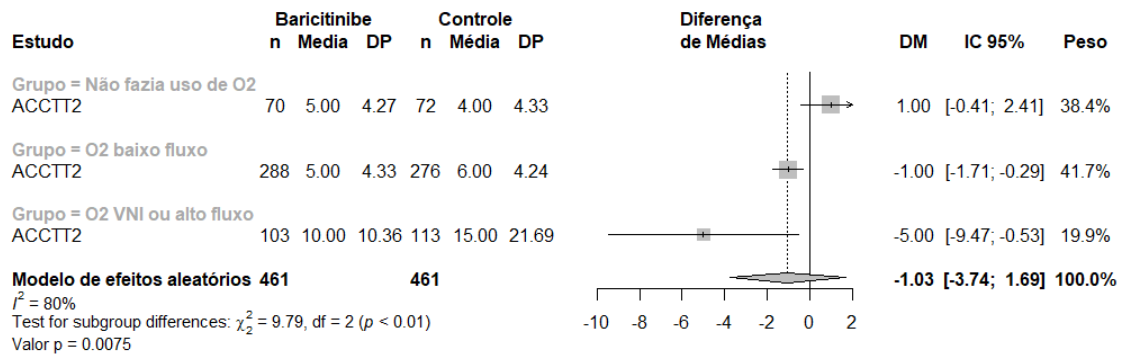
Deve-se atentar para a presença de infecções latentes como tuberculose e parasitoses, nas quais o uso de baricitinibe pode promover reativação, em especial no paciente grave, já em uso de corticosteroide.

Meta-análise (gráficos de floresta):

As Figuras 9 a 15 apresentam os gráficos de floresta elaborados para análises das evidências, sendo considerados os dados disponíveis para os subgrupos avaliados nos estudos originais, descritos anteriormente.

a. Tempo de recuperação

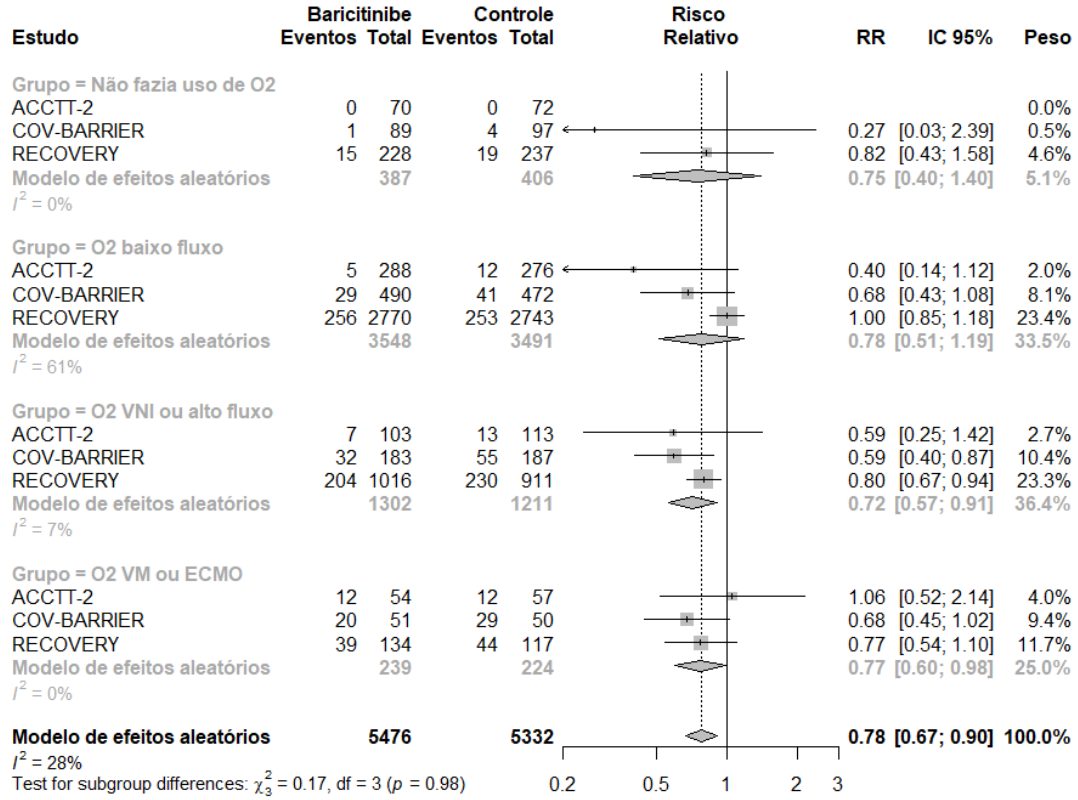
Figura I. Meta-análise avaliando tempo de recuperação em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de baricitinibe em comparação ao controle de acordo com a necessidade de suplementação de O₂ basal.



Fonte: elaboração própria.

b. Mortalidade

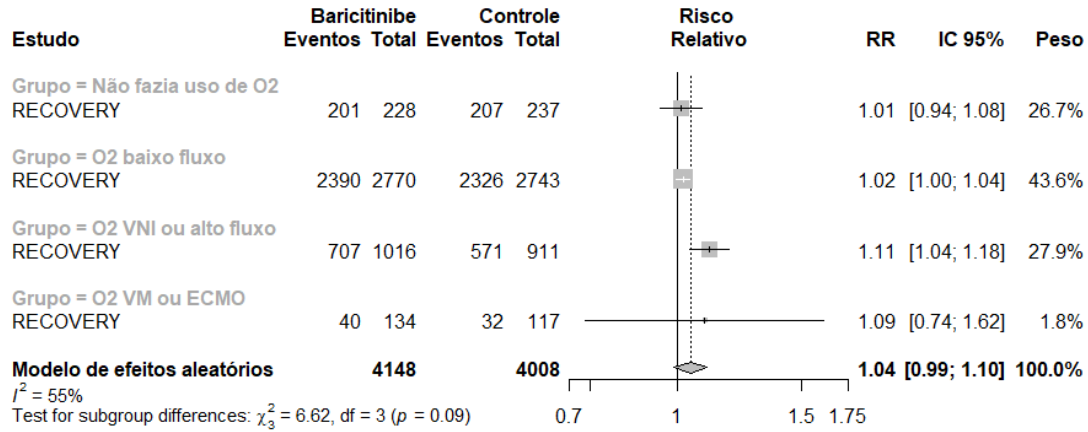
Figura J. Meta-análise avaliando mortalidade em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de baricitinibe em comparação ao controle, de acordo com a necessidade de suplementação de O₂ basal.



Fonte: elaboração própria.

c. Alta hospitalar (28 dias)

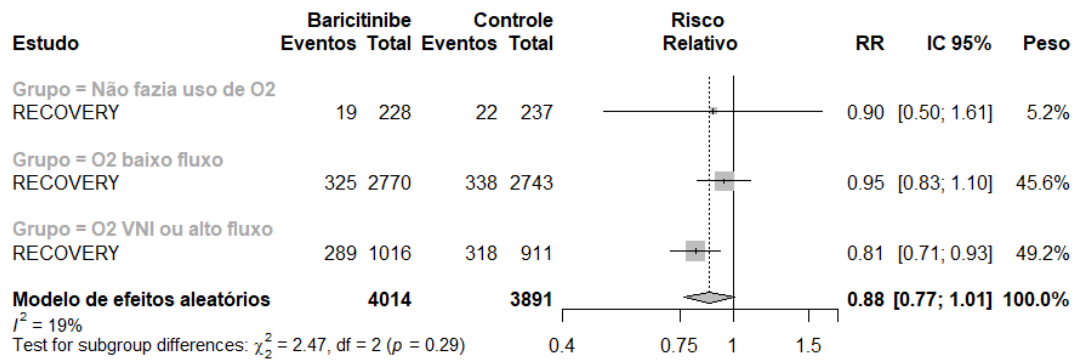
Figura K. Meta-análise avaliando alta hospitalar em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de baricitinibe em comparação ao controle, de acordo com a necessidade de suplementação de O₂ basal.



Fonte: elaboração própria.

d. Ventilação mecânica ou óbito

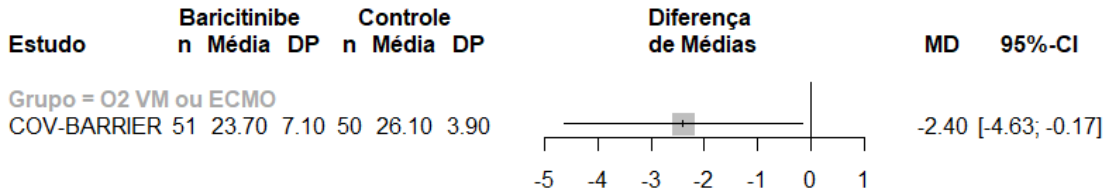
Figura L. Meta-análise avaliando evolução para ventilação mecânica ou óbito em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de baricitinibe em comparação ao controle, de acordo com a necessidade de suplementação de O₂ basal.



Fonte: elaboração própria.

e. Tempo até a alta hospitalar

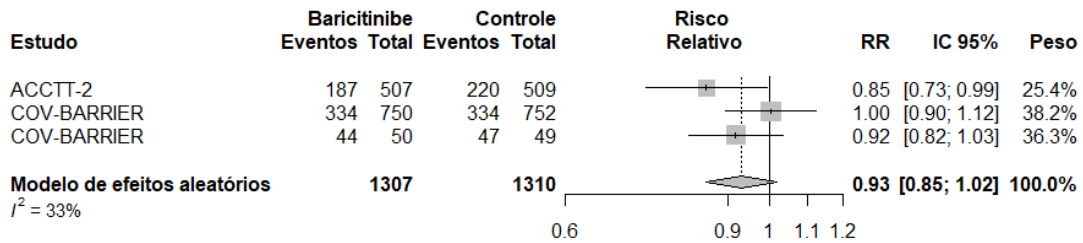
Figura M. Meta-análise avaliando tempo até a alta em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de baricitinibe em comparação ao controle, de acordo com a necessidade de suplementação de O₂ basal.



Fonte: elaboração própria.

f. Eventos adversos gerais

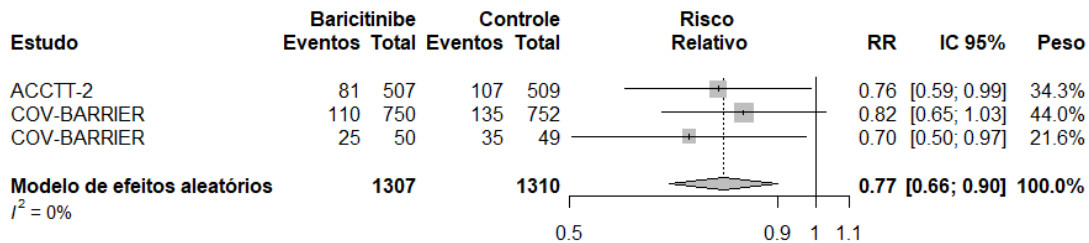
Figura N. Meta-análise avaliando eventos adversos gerais em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de baricitinibe em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

g. Eventos adversos graves

Figura O. Meta-análise avaliando eventos adversos graves em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de baricitinibe em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

Perfil de evidências:

Os perfis de evidências conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de baricitinibe são apresentados nas Tabelas D, E, F, G e H de acordo com a necessidade de suplementação de O₂.

Tabela D: Perfil de evidências - Devemos utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19, que não fazem uso de O₂?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados					
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais		
							Com PBO	Com Baricitinibe		Risco com PBO	Diferença de risco com Baricitinibe	
Mortalidade												
793 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	23/406 (5,7%)	16/387 (4,1%)	RR 0,75 (0,40 para 1,40)	57 por 1.000	14 menos por 1.000 (de 34 menos para 23 mais)	
Alta hospitalar (28 dias)												
465 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	206/237 (86,9%)	201/228 (88,2%)	RR 1,01 (0,95 para 1,09)	869 por 1.000	9 mais por 1.000 (de 43 menos para 78 mais)	
Tempo de recuperação												
142 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	72	70	-	A média de tempo de recuperação foi 4 dias	MD 1 dias mais alto (0,41 menor para 2,41 mais alto)	
Ventilação mecânica ou óbito												
465 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	22/237 (9,3%)	19/228 (8,3%)	RR 0,90 (0,50 para 1,61)	93 por 1.000	9 menos por 1.000 (de 46 menos para 57 mais)	

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; MD: Diferença média; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

- Intervalo de confiança da diferença absoluta do risco engloba tanto um benefício quanto um risco no uso da intervenção (considerando uma diferença mínima do risco de 2%).
- Tamanho amostral abaixo do ideal.
- Total de eventos abaixo do tamanho ideal.

Referências:

Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Saraiva JFK, Chakladar S, Marconi VC; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Apr;10(4):327-336.

Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):795-807.

Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al.; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):1407-1418.

Horby PW, Jonathan R Emberson JR, Mafham M, Campbell M, Peto L, Pessoa-Amorim G, et al.; RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. medRxiv disponível em < <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.02.22271623v1> >

Fonte: elaboração própria.

Tabela E: Perfil de evidências - Devemos utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19, que fazem de O₂ em baixo fluxo?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com PBO	Com Baricitinibe		Risco com PBO	Diferença de risco com Baricitinibe
Mortalidade											
7039 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	306/3491 (8,8%)	290/3548 (8,2%)	RR 0,78 (0,51 para 1,19)	88 por 1.000	19 menos por 1.000 (de 43 menos para 17 mais)
Alta hospitalar (28 dias)											
5513 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	2326/2743 (84,%)	2390/2770 (86,3%)	RR 1,02 (1,00 para 1,04)	848 por 1.000	17 mais por 1.000 (de 0 para 34 mais)
Tempo de recuperação											
564 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	276	288	-	A média tempo de recuperação foi 6 dias	MD 1 dias menor (1,71 menor para 0,29 menor)
Ventilação mecânica ou óbito											
5513 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	338/2743 (12,2%)	325/2770 (11,7%)	RR 0,95 (0,83 para 1,10)	123 por 1.000	6 menos por 1.000 (de 21 menos para 12 mais)

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; MD: Diferença média; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Intervalo de confiança da diferença absoluta do risco engloba tanto um benefício quanto uma possibilidade de risco no uso da intervenção (considerando uma diferença mínima do risco de 2%).

Referências:

Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Saraiva JFK, Chakladar S, Marconi VC; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Apr;10(4):327-336.

Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):795-807.

Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al.; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Dec;9(12):1407-1418.

Horby PW, Jonathan R Emberson JR, Mafham M, Campbell M, Peto L, Pessoa-Amorim G, et al.; RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. medRxiv disponível em < <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.02.22271623v1> >

Fonte: elaboração própria.

Tabela F: Perfil de evidências - Devemos utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19, que fazem uso de O₂ em ventilação não invasiva ou alto fluxo?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados					
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais		
							Com PBO	Com Baricitinibe		Risco com PBO	Diferença de risco com Baricitinibe	
Mortalidade												
2513 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	298/1211 (24,6%)	243/1302 (18,7%)	RR 0,72 (0,57 para 0,91)	246 por 1.000	69 menos por 1.000 (de 106 menos para 22 menos)	
Alta												
1927 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	571/911 (62,7%)	707/1016 (69,6%)	RR 1,11 (1,04 para 1,18)	627 por 1.000	69 mais por 1.000 (de 25 mais para 113 mais)	
Tempo de recuperação												
216 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	113	103	-	A média tempo de recuperação foi 15 dias	MD 5 dias menor (9,47 menor para 0,53 menor)	
Ventilação mecânica ou óbito												
1927 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	318/911 (34,9%)	289/1016 (28,4%)	RR 0,83 (0,73 para 0,92)	349 por 1.000	59 menos por 1.000 (de 94 menos para 28 menos)	

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; MD: Diferença média; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Tamanho da amostra abaixo do ideal.

Referências:

Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Saraiva JFK, Chakladar S, Marconi VC; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Apr;10(4):327-336.

Horby PW, Jonathan R Emberson JR, Mafham M, Campbell M, Peto L, Pessoa-Amorim G, et al.; RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *medRxiv* disponível em < <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.02.22271623v1> >

Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):795-807.

Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al.; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Dec;9(12):1407-1418.

Fonte: elaboração própria.

Tabela G: Perfil de evidências - Devemos utilizar baricitinibe em pacientes hospitalizados com COVID-19, que fazem uso de O₂ em ventilação mecânica invasiva ou ECMO?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com PBO	Com Baricitinibe		Risco com PBO	Diferença de risco com Baricitinibe
Mortalidade											
463 (3 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave ^{a,b}	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	85/224 (37,9%)	71/239 (29,7%)	RR 0,77 (0,60 para 0,98)	379 por 1.000	87 menos por 1.000 (de 152 menos para 8 menos)
Alta hospitalar (28 dias)											
251 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	32/117 (27,4%)	40/134 (29,9%)	RR 1,09 (0,74 para 1,62)	274 por 1.000	25 mais por 1.000 (de 71 menos para 170 mais)
Tempo até a alta											
101 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	50	51	-	A média tempo até a alta foi 26 dias	MD 2,4 dias menor (4,63 menor para 0,17 menor)

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; MD: Diferença média; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

- a. Intervalo de confiança da diferença absoluta do risco engloba tanto um benefício quanto uma possibilidade de um efeito trivial no uso da intervenção (considerando uma diferença mínima do risco de 2%).
b. Tamanho amostral abaixo do ideal.

Referências:

Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Saraiva JFK, Chakladar S, Marconi VC; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Apr;10(4):327-336.

Horby PW, Jonathan R Emberson JR, Mafham M, Campbell M, Peto L, Pessoa-Amorim G, et al.; RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *medRxiv* disponível em < <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.02.22271623v1> >

Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):795-807.

Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al.; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Dec;9(12):1407-1418 Fonte: elaboração própria.

Tabela H: Perfil de evidências - Baricitinibe é seguro em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com PBO	Com Baricitinibe		Risco com PBO	Diferença de risco com Baricitinibe
Eventos adversos gerais											
2617 (3 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	601/1310 (45,9%)	565/1307 (43,2%)	RR 0,93 (0,85 para 1,02)	459 por 1.000	32 menos por 1.000 (de 69 menos para 9 mais)
Eventos adversos graves											
2617 (3 ECRs)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	216/1310 (16,5%)	277/1307 (21,2%)	RR 0,77 (0,66 para 0,90)	165 por 1.000	38 menos por 1.000 (de 56 menos para 16 menos)

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; MD: Diferença média; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Resultados avaliados na amostra geral, pois não estavam disponíveis dentro dos subgrupos na maioria dos estudos.

Referências:

Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, Goldman JD, Saraiva JFK, Chakladar S, Marconi VC; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Apr;10(4):327-336.

Horby PW, Jonathan R Emberson JR, Mafham M, Campbell M, Peto L, Pessoa-Amorim G, et al.; RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *medRxiv* disponível em < <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.02.22271623v1> >

Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):795-807.

Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al.; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Dec;9(12):1407-1418.

QUESTÃO 5. DEVEMOS UTILIZAR CASIRIVIMABE + IMDEVIMABE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 5.1

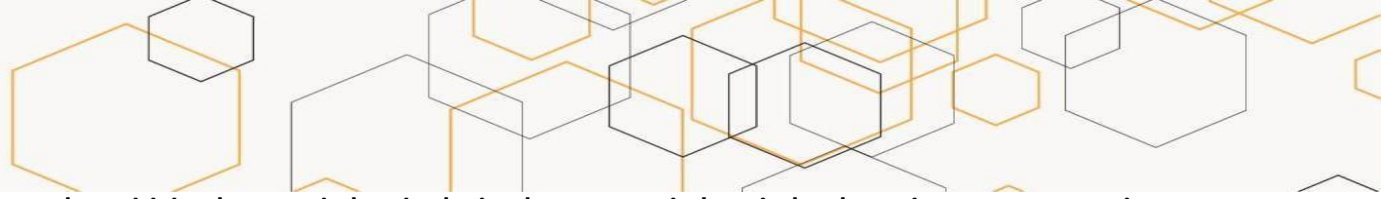
Durante a atualização, não foi possível emitir recomendação do uso da tecnologia em saúde devido à suspensão da autorização de uso emergencial do medicamento pela Anvisa.

Métodos e resultados da busca:

Para o desenvolvimento desta recomendação, as diretrizes internacionais que avaliaram o uso hospitalar de casirivimabe + imdevimabe em pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19 foram revisadas. Por meio das referências da diretriz do *Australian Taskforce* foram identificados dois estudos que respondiam à questão de pesquisa.^{46,47} Adicionalmente, foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando as bases de dados MEDLINE (via PubMed; em 21 de junho de 2022) e MedRxiv (em 21 de junho de 2022; Quadro U), sem restrição de data e idioma. A busca da literatura retornou com 65 referências no Pubmed e 141 no MedRxiv, sendo incluídos os dois ECRs previamente identificados para a síntese de evidências.^{46, 47} Foram localizadas evidências sobre os desfechos de mortalidade por todas as causas, alta hospitalar, duração da internação, progressão para VMI e eventos adversos (EA).

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes avaliadas foram revisitadas e foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas no Quadro I:



Quadro I. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de casirivimabe associado a imdevimabe no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	Não avaliada.	Do not use casirivimab plus imdevimab in seropositive patients hospitalized with moderate to critical COVID-19 (strong recommendation, high certainty of evidence).	Adicionada. Publicação da diretriz: 05 de junho de 2022.
IDSA	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022
Diretrizes Brasileiras	Não avaliada.	Sugerimos não utilizar casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).	Adicionada. Publicação da diretriz: março de 2022.
NICE	Não avaliada.	Do not offer a combination of casirivimab and imdevimab to people hospitalised because of COVID-19 who are known or suspected to have infection caused by an Omicron variant (or any other variant not susceptible to casirivimab and imdevimab) (strong recommendation, high certainty of evidence).	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	Não avaliada.	Only offer a combination of casirivimab and imdevimab to people aged 12 and over hospitalised because of COVID-19 when: the infection is known to be caused by a variant susceptible to casirivimab and imdevimab, and the person has no detectable SARS-CoV-2 antibodies (seronegative) (conditional recommendation, moderate certainty of evidence).	
SCCM	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
WHO	Não avaliada.	Recommended for patients with severe or critical COVID-19:	Adicionada.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
		a conditional recommendation for casirivimab-imdevimab for patients with seronegative status, where rapid viral genotyping is available, and confirms infection with a susceptible SARS-CoV-2 variant.	Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
NIH	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
European Respiratory Society	Não avaliada.	The panel suggests to offer a combination of casirivimab and imdevimab to patients hospitalised with COVID-19 who have no detectable SARS-CoV-2 antibodies (seronegative) and infection with a susceptible variant (conditional recommendation, moderate quality of evidence).	Adicionada.
	Não avaliada.	The panel recommends NOT to offer monoclonal antibodies to patients hospitalised with COVID-19 who have detectable SARS-CoV-2 antibodies (seropositive) or where SARS-CoV-2 antibody status is unknown (strong recommendation, moderate quality of evidence).	Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
EULAR	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.

Resumo das evidências:

A partir da revisão das diretrizes nacionais e internacionais (Quadro I) e das referências resultantes da revisão sistemática, foram encontrados dois ECRs avaliando o uso de casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com diagnóstico ou suspeita de COVID-19.^{46, 47}

Não houve diferença na mortalidade (RR 0,81; IC 95% 0,56 a 1,16; Figura P),^{46, 47} alta hospitalar (RR 1,03; IC 95% 0,99 a 1,07; Figura Q),^{46, 47} uso de ventilação mecânica (RR 1,01; IC 95% 0,90 a 1,14; Figura R)⁴⁶, eventos adversos graves (RR 0,85; IC 95% 0,71 a 1,03),⁴⁷ e em relação à duração da internação em pessoas tratadas com casirivimabe + imdevimabe em comparação ao grupo controle.^{46, 47} O estudo RECOVERY 2022 apresentou uma mediana de 10 (IQR 6 a > 28) dias de internação no grupo tratado com casirivimabe + imdevimabe versus 10 (IQR 5 a > 28) no grupo controle.⁴⁶ Já o estudo Somersan-Karakaya et al., 2022 apresentou uma mediana de 4 (IQR 95% 2 a 9) dias de internação no grupo casirivimabe + imdevimabe versus uma mediana de 4 (IQR 3 a 11) no grupo controle.⁴⁷

Quando avaliados os pacientes hospitalizados com COVID-19 soropositivos (anticorpos detectáveis para SARS-CoV-2), não houve diferença na mortalidade (RR 1,05; IC 95% 0,91 a 1,21; Figura P) e na alta hospitalar (RR 0,99; IC 95% 0,94 a 1,06; Figura Q).^{46, 47} Já entre os pacientes hospitalizados com COVID-19 soronegativos (nenhum anticorpo SARS-CoV-2 detectável), houve redução do risco de mortalidade (RR 0,79; IC 95% 0,71 a 0,89; Figura P)^{46, 47} e aumento da alta hospitalar (RR 1,11; IC 95% 1,06 a 1,16; Figura Q),^{46, 47} porém não houve redução da necessidade de uso da ventilação mecânica (RR 0,87; IC 95% 0,73 a 1,05; Figura R).⁴⁶ Ainda, quanto à duração da internação em comparação ao grupo tratamento padrão, o estudo RECOVERY 2022 apresentou uma mediana de 13 dias de internação (IQR 7 a > 28) no grupo intervenção versus 17 dias (IQR 7 a > 28) no grupo controle.⁴⁶

Justificativa para a recomendação:

Na população geral de pacientes hospitalizados os anticorpos monoclonais não reduzem eventos clínicos. Contudo dois estudos mostraram potencial benefício com casirivimabe+imdevimabe em análise de subgrupo avaliando pacientes soronegativos (sem anticorpos ou baixa titulação de anticorpos para COVID-19). Apesar desse potencial benefício, considerando a indisponibilidade de testagem para anticorpos no sistema único de saúde e o fato dos estudos terem sido desenvolvidos com variantes diferentes das atuais variantes em circulação, o painel sugere contra o uso como rotina de anticorpos monoclonais em pacientes hospitalizados com COVID-19.

Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

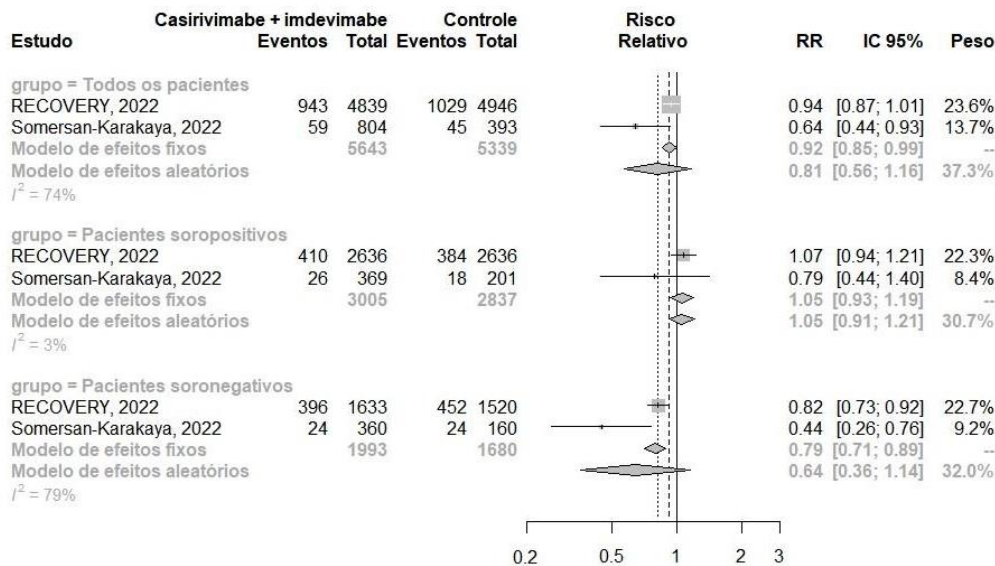
- Além do casirivimabe + imdevimabe, outros anticorpos monoclonais estão sendo estudados para o uso na COVID-19 (bamlanivimabe e etesevimabe), contudo não possuem benefício documentado nessa população e não possuem registro sanitário vigente no Brasil;
- A inclusão de pacientes hospitalizados em estudos clínicos avaliando esses medicamentos é estimulada.

Meta-análise (gráficos de floresta):

Os gráficos de floresta elaborados para análises das evidências referente a pacientes que fizeram uso de casirivimabe + imdevimabe são apresentados nas Figuras P, Q e R.

a. Mortalidade

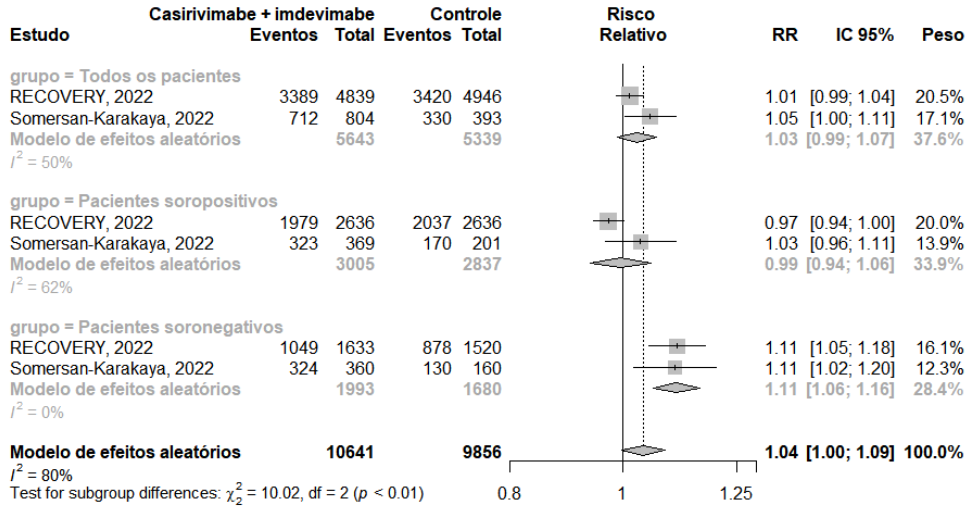
Figura P. Meta-análise avaliando mortalidade em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de casirivimabe + imdevimabe em comparação ao controle, de acordo com a presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2.



Fonte: elaboração própria.

b. Alta hospitalar

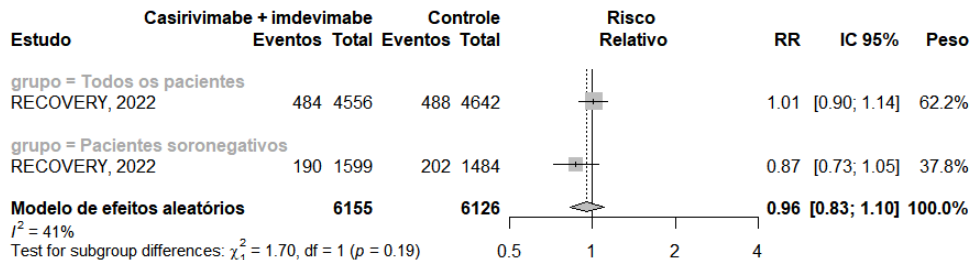
Figura Q. Meta-análise avaliando alta hospitalar em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de casirivimabe + imdevimabe em comparação ao controle, de acordo com a presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2.



Fonte: elaboração própria.

c. Ventilação mecânica invasiva

Figura R. Meta-análise avaliando ventilação mecânica invasiva em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de casirivimabe + imdevimabe em comparação ao controle, de acordo com a presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2.



Fonte: elaboração própria.

Perfil de evidências:

Os perfis de evidências conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de casirivimabe + imdevimabe são apresentados nas Tabelas I e J, organizados de acordo com presença de anticorpos anti-SARS-CoV-2.

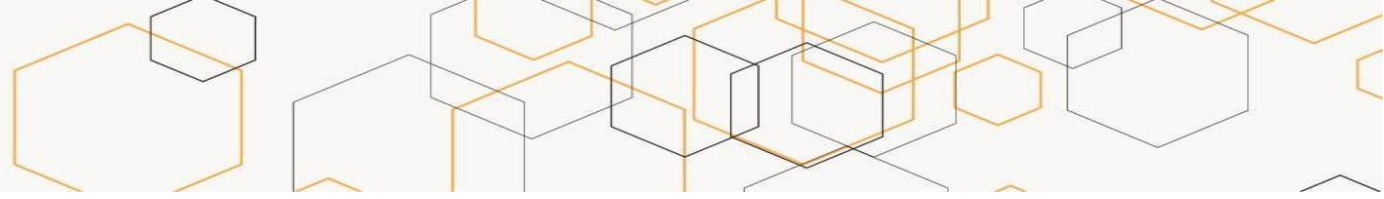


Tabela I: Perfil de evidências - Devemos utilizar casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 soropositivos?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados					
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais		
							Com grupo controle	Com casirivimabe +imdevimabe		Risco com grupo controle	Diferença de risco com casirivimabe +imdevimabe	
Mortalidade por todas as causas - dentro de 28 dias do início do tratamento												
5842 (2 ECRs)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	402/2837 (14,2%)	436/3005 (14,5%)	RR 1,05 (0,91 para 1,21)	142 por 1.000	7 mais por 1.000 (de 13 menos para 30 mais)	
Alta hospitalar - dentro de 28 dias do início do tratamento												
5842 (2 ECRs)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	2207/2837 (77,8%)	2302/3005 (76,6%)	RR 0,99 (0,94 para 1,06)	778 por 1.000	8 menos por 1.000 (de 47 menos para 47 mais)	

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

Explicações:

a. Potencial risco de viés em função do cegamento no estudo RECOVERY 2022, entretanto, não foi reduzida a confiança na evidência por se considerar um estudo de plataforma comparando vários tratamentos possíveis com os cuidados habituais.

Referências:

RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2022 Feb 12;399(10325):665-676. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00163-5. PMID: 35151397

Selin Somersan-Karakaya et al. Casirivimab and imdevimab for the treatment of hospitalized patients with COVID-19 medRxiv 2021.11.05.21265656. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.05.21265656>

Fonte: elaboração própria.

Tabela J: Perfil de evidências - Devemos utilizar casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 soronegativos?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com grupo controle	Com casirivimabe + imdevimabe		Risco com grupo controle	Diferença de risco com casirivimabe + imdevimabe
Mortalidade por todas as causas - dentro de 28 dias do início do tratamento											
3673 (2 ECRs)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	476/1680 (28,3%)	420/1993 (21,1%)	RR 0,79 (0,71 para 0,89)	283 por 1.000	59 menos por 1.000 (de 82 menos para 31 menos)
Alta hospitalar - dentro de 28 dias do início do tratamento											
3673 (2 ECRs)	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	1008/1680 (60,0%)	1373/1993 (68,9%)	RR 1,11 (1,06 para 1,16)	600 por 1.000	66 mais por 1.000 (de 36 mais para 96 mais)
Ventilação mecânica invasiva - dentro de 28 dias do início do tratamento											
3083 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	202/1484 (13,6%)	190/1599 (11,9%)	RR 0,87 (0,73 para 1,05)	136 por 1.000	18 menos por 1.000 (de 37 menos para 7 mais)
Duração da internação (avaliado com: dias)											
3153 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	O estudo RECOVERY 2022 apresentou uma mediana de 13 dias (IQR 7 a > 28) no grupo intervenção versus 17 dias (IQR 7 a > 28) no grupo controle.				

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

Explicações:

a. Potencial risco de viés em função do cegamento no estudo RECOVERY 2022, entretanto, não foi reduzida a confiança na evidência por se considerar um estudo de plataforma comparando vários tratamentos possíveis com os cuidados habituais.

b. Apenas dados de um estudo, intervalos de confiança amplos.

Referências:

RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2022 Feb 12;399(10325):665-676. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00163-5. PMID: 35151397

Selin Somersan-Karakaya et al. Casirivimab and imdevimab for the treatment of hospitalized patients with COVID-19 medRxiv 2021.11.05.21265656. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.05.21265656>

Fonte: elaboração própria.

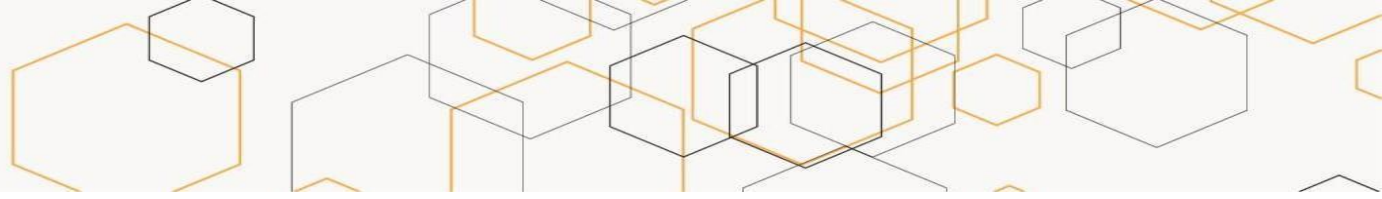
QUESTÃO 6. DEVEMOS UTILIZAR CLOROQUINA OU HIDROXICLOROQUINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

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

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes nacionais e internacionais avaliadas previamente foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas no Quadro J:



Quadro J. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	Do not use hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, high certainty of evidence).	Do not use hydroxychloroquine for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, high certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 07 de junho de 2022.
IDSA	Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
	Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine plus azithromycin (strong recommendation, low certainty of evidence).	Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against hydroxychloroquine plus azithromycin (strong recommendation, low certainty of evidence).	
Diretrizes Brasileiras	Sugere não utilizar hidroxicloroquina ou cloroquina (CQ) de rotina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).	Recomendamos não utilizar cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).	Alterada. Publicação da diretriz: março de 2022.
NICE	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SCCM	For adults with severe or critical COVID-19, we recommend against using hydroxychloroquine (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	For adults with severe or critical COVID-19, we recommend against using hydroxychloroquine (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
WHO	We recommend against administering hydroxychloroquine or chloroquine for treatment of COVID-19 (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	We recommend against administering hydroxychloroquine or chloroquine for treatment of COVID-19 (strong recommendation, low to moderate certainty of evidence).	Alterada. Publicação da diretriz: 21 de abril de 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
NIH	The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends against the use of chloroquine or hydroxychloroquine and/or azithromycin for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients (AI).	The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends against the use of chloroquine or hydroxychloroquine and/or azithromycin for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients (AI).	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
European Respiratory Society	The panel recommends not to offer hydroxychloroquine to patients with COVID-19 infection (strong recommendation, moderate evidence).	The panel recommends not to offer hydroxychloroquine to patients with COVID-19 including hospitalized patients and outpatients (strong recommendation, moderate evidence).	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	The panel suggests not to offer hydroxychloroquine and azithromycin for hospitalised patients with COVID-19 (conditional recommendation, moderate quality of evidence).	The panel recommends not to offer hydroxychloroquine and azithromycin in combination to hospitalised patients with COVID-19 (strong recommendation, moderate quality of evidence).	
EULAR	Hydroxychloroquine should be avoided for treating any stage of SARS-CoV-2 infection since it does not provide any additional benefit to the standard of care, and could worsen the prognosis in more severe patients particularly if coprescribed with azithromycin (LoE 2).	Hydroxychloroquine should be avoided for treating any stage of SARS-CoV-2 infection since it does not provide any additional benefit to the standard of care, and could worsen the prognosis in more severe patients particularly if coprescribed with azithromycin (LoE 2).	Não alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 23 de dezembro de 2020, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão. O perfil de evidências é apresentado na Tabela K, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Cinco ensaios clínicos randomizados apresentaram tendência de mortalidade em pacientes tratados com HCQ em comparação aos que não fizeram uso do medicamento (RR 1,08; IC 95% 0,99 a 1,19).^{37,48,49}

Um ensaio clínico randomizado identificou que pacientes tratados com HCQ apresentaram mediana de tempo de internação maior em comparação com pacientes não tratados (mediana de 16 dias vs. 13 dias) e menor probabilidade de receberem alta com vida no 28º dia do estudo (RR 0,92; IC 95% 0,85 a 0,99).⁴⁸

Em relação a segurança, considerando o conjunto de evidências, o tratamento com HCQ pode aumentar o risco de efeitos adversos (RR 2,36; IC 95% 1,49 a 3,75) e de efeitos adversos graves (OR ajustado 1,26; IC 95% 0,56 a 2,84).^{37,50-52} Um ECR e dois estudos não randomizados demonstraram aumento do risco de prolongamento do intervalo QT nos pacientes tratados com hidroxicloroquina em comparação aos pacientes não tratados (RR 8,47; IC 95% 1,14 a 63,03] e RR 2,89; IC 95% 1,62 a 5,16).^{35,37,53} Por fim, um estudo observou percentual maior de pacientes que tiveram arritmias no grupo que fez uso de HCQ em comparação ao grupo de pacientes que não utilizou o medicamento (16% vs. 10%; RR 1,56; IC 95% 0,97 a 2,50).³⁵

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que as evidências não apresentam benefício com o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19.^{33-35,37-40} O medicamento não foi recomendado por nenhuma das diretrizes identificadas.

Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- A cloroquina e a hidroxiclороquina não devem ser utilizadas, independentemente da via de administração (oral, inalatória ou outras);
- Pacientes que vêm em uso de cloroquina ou hidroxiclороquina devido a outras condições de saúde (ex. doenças reumatológicas, malária) devem manter o seu uso.

Perfil de evidências:

O perfil de evidência conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de cloroquina ou hidroxiclороquina é apresentado na Tabela K.

Tabela K: Perfil de evidências - Devemos utilizar cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
No de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Avaliação da certeza	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com hidroxicloroquina		Risco com controle	Diferença de risco com hidroxicloroquina
Mortalidade (seguimento: variação 22 dias para 49 dias)											
7508 (5 ECRs)	não grave ^a	não grave	não grave ^b	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	908/4532 (20,0%)	561/2976 (18,9%)	RR 1,08 (0,99 para 1,19)	200 por 1.000	16 mais por 1.000 (de 2 menos para 38 mais)
Estado clínico (avaliado com: Escala de 7 pontos; mais alto significa piora da gravidade)											
332 (1 ECR)	grave ^d	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	173	159	-	A média estado clínico foi 0	DM 1.21 mais alto (0.69 mais alto para 2.11 mais alto)
Progressão para ventilação mecânica invasiva											
5609 (2 ECRs)	grave ^f	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	281/3447 (8,2%)	193/2162 (8,9%)	RR 1,10 (0,92 para 1,31)	82 por 1.000	8 mais por 1.000 (de 7 menos para 25 mais)
Arritmias											
492 (1 estudo observacional)	muito grave ^g	não grave	não grave	muito grave ^e	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	23/221 (10,4%)	44/271 (16,2%)	RR 1,56 (0,97 para 2,50)	104 por 1.000	58 mais por 1.000 (de 3 menos para 156 mais)
Eventos adversos											
491 (4 ECRs)	grave ^h	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	18/176 (10,2%)	94/315 (29,8%)	RR 2,36 (1,49 para 3,75)	102 por 1.000	139 mais por 1.000 (de 50 mais para 281 mais)
Eventos adversos graves (avaliado com: evento médico adverso que leva à morte, uma experiência com risco de vida, prolongamento da hospitalização ou deficiência ou incapacidade persistente ou significativa)											
479 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^e	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	11/237 (4,6%)	14/242 (5,8%)	OR 1,26 (0,56 para 2,84)	46 por 1.000	11 mais por 1.000 (de 20 menos para 75 mais)

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Avaliação da certeza	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com hidroxicloroquina		Risco com controle	Diferença de risco com hidroxicloroquina

Prolongamento QT (ECR)

147 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^f	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1/58 (1,7%)	13/89 (14,6%)	RR 8,47 (1,14 para 63,03)	17 por 1.000	129 mais por 1.000 (de 2 mais para 1.000 mais)
----------------	-----------	-----------	-----------	--------------------------	--------	---------------	-------------	---------------	-------------------------------------	--------------	--

Prolongamento QT (EC não randomizado)

666 (2 estudos observacionais)	muito grave ^{g,i}	não grave	não grave	grave ^f	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	13/311 (4,2%)	46/355 (13,0%)	RR 2,89 (1,62 para 5,16)	42 por 1.000	79 mais por 1.000 (de 26 mais para 174 mais)
-----------------------------------	----------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------------	------------------	----------------	------------------------------------	--------------	--

DM: diferença da média; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; OR: razão de chances; RR: risco relativo.

- Cointervenções foram fornecidas aos pacientes em ambos os estudos, mas equilibradas entre os braços.
- Cavalcanti 2020 exclui pessoas que recebem oxigênio suplementar a uma taxa de mais de 4 litros por minuto.
- O IC 95% não pode excluir o potencial risco ou benefício.
- Cavalcanti foi um ensaio clínico aberto.
- O IC 95% inclui o potencial risco e benefício. Poucos eventos sugerem o potencial fragilidade na estimativa.
- Poucos eventos sugerem potencial fragilidade na estimativa.
- Preocupações com confusão não avaliada e residual. Múltiplas cointervenções recebidas entre os braços.
- Não relataram sobre cegamento (incluindo comitê de adjudicação de resultados), geração de sequência ou ocultação de alocação; Chen J 2020: todos os pacientes receberam alfa interferon nebulizado, 80% vs. 67,7% dos indivíduos receberam Abidiol no braço da hidroxicloroquina vs. placebo, respectivamente. Dois indivíduos no braço de controle receberam lopinavir+ritonavir
- Mahevas 2020 não relata eventos adversos no braço de comparação

Referências:

- Recovery Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. N Engl J Med 2020; 383(21): 2030-40.
- Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate COVID-19. N Engl J Med 2020.
- WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med 2020.
- Self WH, Semler MW, Leither L, et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: A randomized clinical trial. JAMA 2020
- Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, et al. Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients Open Forum Infect Dis 2020
- Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. Jama 2020.
- Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) 2020; 49(2): 215-9.
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020.
- Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ 2020; 369.
- Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. MedRxiv 2020.

Fonte: adaptada da IDSA.⁵

QUESTÃO 7. DEVEMOS UTILIZAR COLCHICINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

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

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes nacionais e internacionais avaliadas previamente foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas no Quadro K:


Quadro K. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de colchicina no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão/Revisão consultada
Australian taskforce	The Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce recommends against the use colchicine for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval. (Research recommendation) (strong recommendation, very low certainty of evidence).	Do not use colchicine for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, high certainty of evidence).	Alterada. Publicação da diretriz: 05 de junho de 2022.
Diretrizes brasileiras	Não avaliada.	Recomendamos não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).	Adicionada. Publicação da diretriz: março de 2022.
IDSA	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
NICE	Não avaliada.	Do not use colchicine to treat COVID-19 (hospital setting) (Strong recommendation, very low certainty of evidence).	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SSC	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
WHO	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão/Revisão consultada
NIH	The Panel recommends against the use of colchicine in hospitalized patients, except in a clinical trial (AIII).	Panel continues to recommend against the use of colchicine for the treatment of hospitalized patients with COVID-19 (AI - strong).	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
European Respiratory Society	The panel suggests NOT to offer colchicine for hospitalised patients with COVID-19 (conditional recommendation, very low quality of evidence).	The panel recommends not to offer colchicine for hospitalised patients with COVID-19 (strong recommendation, very low quality of evidence).	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022
EULAR	Revisada a tecnologia, sem elaborar uma recomendação formal.	In COVID-19, there is no robust evidence to support the use of low-dose colchicine at any disease stage (LoE 2).	Adicionada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pela ERS, publicada em abril de 2021, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão (Quadro K). O perfil de evidências é apresentado na Tabela L, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Um ECR encontrou menor risco de deterioração, porém foi baseado em um pequeno número de eventos e, portanto, é de natureza incerta.⁵⁴ Outros desfechos importantes, como admissão à UTI (OR 1,06; IC 95% 0,06 a 18,45) e mortalidade (RR 0,66; IC 95% 0,42 a 1,85) não foram significativamente reduzidos com a terapia.⁵⁴⁻⁵⁶ O estudo RECOVERY randomizou pacientes hospitalizados com COVID-19 para receber colchicina ou cuidado usual. Em comunicado de imprensa, com resultados de 11.162 não houve diferença significativa no desfecho primário de mortalidade em 28 dias entre os braços. Houve 2.178 mortes, sendo 20% no braço da colchicina e 19% no braço de tratamento convencional (RR 1,02; IC 95% 0,94 a 1,11]; $p = 0,63$), sendo o estudo precocemente interrompido por futilidade.⁵⁵

Além disso, um aumento significativo nos eventos adversos (principalmente diarreia) foi observado com a administração de colchicina (OR 3,96; IC 95% 1,72 a 9,12).^{54,56}

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que, de acordo com as evidências disponíveis, a colchicina não é efetiva no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, dessa forma não sendo recomendado.⁵⁴⁻⁵⁶

Perfil de evidências:

O perfil de evidência conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de colchicina é apresentado na Tabela L.

Tabela L: Perfil de evidências - Devemos utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com colchicina		Risco com controle	Diferença de risco com colchicina
Deterioração (definido como piora de 2 pontos na escala ordinal da OMS)											
105 (1 ECR)	grave ^{a,b,c}	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	7/50 (14,0%)	1/55 (1,8%)	OR 0,11 (0,01 para 0,96)	140 por 1.000	122 menos por 1.000 (de 138 menos para 5 menos)
Mortalidade											
140 (3 ECRs)	grave ^b	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	1196/5816 (0,6%)	1174/5701 (0,6%)	RR 0,66 (0,24 para 1,85)	206 por 1.000	70 menos por 1.000 (de 156 menos para 175 mais)
Admissão em UTI											
35 (1 ECR)	grave ^b	não grave	não grave	muito grave ^c	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	1/18 (5,6%)	1/17 (5,9%)	OR 1,06 (0,06 para 18,45)	56 por 1.000	3 mais por 1.000 (de 52 menos para 465 mais)
Eventos adversos – diarreia											
140 (2 ECRs)	grave ^b	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	10/68 (14,7%)	29/72 (40,3%)	OR 3,96 (1,72 para 9,12)	147 por 1.000	259 mais por 1.000 (de 82 mais para 464 mais)

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; OR: razão de chances.

a. Um único centro, estudo aberto, relato subótimo de desfechos

b. Relato subótimo de desfecho, um estudo possuía múltiplos desfechos principais sem controle para múltiplas comparações estatísticas

c. IC de 95% amplo, que inclui tanto benefício como malefício.

Referências:

1. Deftereos S, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalised with Coronavirus Disease 2019 The GRECCO-19 Randomised Clinical Trial. JAMA Network Open. 2020;3(6):e2013136. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
2. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. RMD Open 2021; 7:e001455. doi:10.1136/rmdopen-2020-001455
3. Horby PW, Campbell M, Spata E, et al. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.18.21257267>

Fonte: adaptada da ERS. ⁵⁷



QUESTÃO 8. DEVEMOS UTILIZAR CORTICOSTEROIDES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 8.1 – Recomendamos o uso de dexametasona 6 mg IV ou via oral, 1x ao dia, por 10 dias, em pacientes hospitalizados com COVID-19 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 estão em uso de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Recomendações de outras diretrizes:

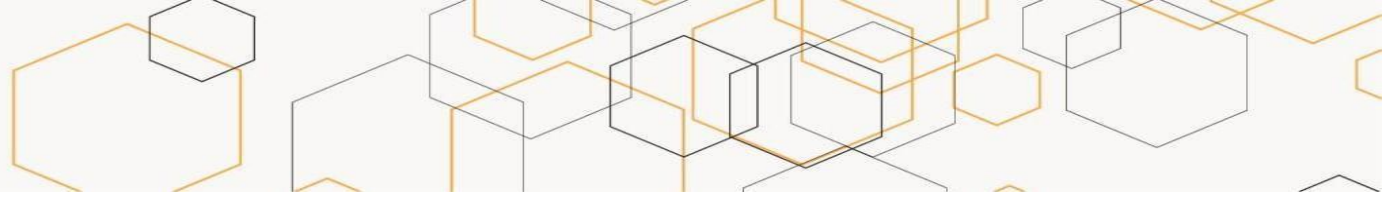
As diretrizes avaliadas foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas no Quadro L:


Quadro L. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de corticosteroides no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão/ Revisão consultada
Australian taskforce	Use of dexamethasone 6 mg daily intravenously or orally for up to 10 days (or acceptable alternative regimen) in adults with COVID-19 who are receiving oxygen (including mechanically ventilated patients) (recommendation, moderate level of evidence).	Use intravenous or oral dexamethasone for up to 10 days (or acceptable alternative regimen) in adults with COVID-19 who require oxygen (including mechanically ventilated patients) (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 07 de junho de 2022.
	Do not routinely use dexamethasone (or other corticosteroids) to treat COVID-19 in adults who do not require oxygen (conditional recommendation, low certainty of evidence).	Do not routinely use dexamethasone (or other systemic corticosteroid) to treat COVID-19 in adults who do not require oxygen (conditional recommendation, low certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 07 de junho de 2022.
IDSA	Among hospitalized patients with severe, but non-critical, COVID-19 the IDSA guideline panel suggests dexamethasone rather than no dexamethasone (conditional recommendation, moderate certainty of evidence).	Among hospitalized patients with severe, but non-critical, COVID-19 the IDSA guideline panel suggests dexamethasone rather than no dexamethasone (conditional recommendation, moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
	Among hospitalized critically ill patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends dexamethasone rather than no dexamethasone (strong recommendation, moderate level of evidence).	Among hospitalized critically ill patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends dexamethasone rather than no dexamethasone (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	
	Among hospitalized patients with non-severe COVID-19 without hypoxemia requiring supplemental oxygen, the IDSA guideline panel suggests against the use of glucocorticoids (conditional recommendation, low certainty of evidence).	Among hospitalized patients with non-severe COVID-19 without hypoxemia requiring supplemental oxygen, the IDSA guideline panel suggests against the use of glucocorticoids (conditional recommendation, low certainty of evidence).	
Diretrizes Brasileiras	Sugere não utilizar glicocorticosteroides de rotina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).	Recomendamos o uso de dexametasona 6 mg 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).	Alterada. Publicação da diretriz: março de 2022.



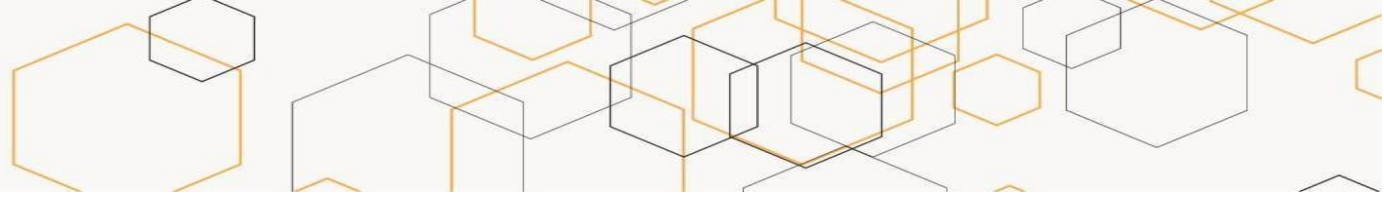
Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão/ Revisão consultada
		Sugerimos não utilizar corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).	
NICE	Offer dexamethasone, or either hydrocortisone or prednisolone when dexamethasone cannot be used or is unavailable, to people with COVID-19 who: need supplemental oxygen to meet their prescribed oxygen saturation levels or; have a level of hypoxia that needs supplemental oxygen but who are unable to have or tolerate it (conditional recommendation, moderate certainty of evidence).	Offer dexamethasone, or either hydrocortisone or prednisolone when dexamethasone cannot be used or is unavailable, to people with COVID-19 who: need supplemental oxygen to meet their prescribed oxygen saturation levels, or; have a level of hypoxia that needs supplemental oxygen but who are unable to have or tolerate it (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	Do not routinely use corticosteroids to treat COVID-19 in people who do not need supplemental oxygen, unless there is another medical indication to do so (conditional recommendation, moderate certainty of evidence).	Do not use corticosteroids to treat COVID-19 in people who do not need supplemental oxygen (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SCCM	For adults with severe or critical COVID-19, we recommend using a short course of systemic corticosteroids over not using corticosteroids (strong recommendation, moderate-quality evidence).	For adults with severe or critical COVID-19, we recommend using a short course of systemic corticosteroids over not using corticosteroids (strong recommendation, moderate-quality evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
	For adults with severe or critical COVID-19 who are considered for systemic corticosteroids, we suggest using dexamethasone over other corticosteroids (weak recommendation, very low-quality evidence).	For adults with severe or critical COVID-19 who are considered for systemic corticosteroids, we suggest using dexamethasone over other corticosteroids (weak recommendation, very low-quality evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
WHO	For patients with severe or critical COVID-19-infection we recommend systemic corticosteroids rather than no corticosteroids (strong recommendation, low certainty of evidence).	For patients with severe or critical COVID-19-infection We recommend treatment with systemic corticosteroids (strong recommendation for, low to moderate certainty of evidence).	Não alterada.



Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão/ Revisão consultada
			Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
	For patients with non-severe COVID-19 infection (absence of criteria for severe or critical infection) we suggest not to use corticosteroids (conditional recommendation, low certainty of evidence).	For patients with non-severe COVID-19 infection We suggest not to use systemic corticosteroids (conditional recommendation, low to moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
NIH	Patients who are hospitalized with moderate COVID-19 but who do not require supplemental oxygen, the Panel recommends against the use of dexamethasone or other corticosteroids (AIIa). Patients who are receiving dexamethasone or another corticosteroid for other indications should continue therapy for their underlying condition as directed by their health care provider.	Patients who do not require supplemental oxygen, the COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends against the use of dexamethasone (AIIa) or other corticosteroids (AIII) for the treatment of COVID-19. Patients with COVID-19 who are receiving dexamethasone or another corticosteroid for an underlying condition should continue this therapy as directed by their health care provider.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	For hospitalized patients with COVID-19 who require supplemental oxygen but who do not require oxygen delivery through a high-flow device, noninvasive ventilation, invasive mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation, the Panel recommends one of the following options for these patients: Remdesivir (e.g., for patients who require minimal supplemental oxygen) (BIIa); Dexamethasone plus remdesivir (e.g., for patients who require increasing amounts of oxygen) (BIII); or Dexamethasone (e.g., when combination therapy with remdesivir cannot be used or is not available) (BI).	The Panel recommends using 1 of the following options for hospitalized patients who require supplemental oxygen: Remdesivir (e.g., for patients who require minimal supplemental oxygen) (BIIa); Dexamethasone plus remdesivir (BIIb); Dexamethasone (BI).	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio 2022.
	For hospitalized patients who require oxygen delivery through a high-flow device or noninvasive ventilation, dexamethasone should be used (AI).	The Panel recommends using 1 of the following options for hospitalized patients who require oxygen through a high-flow device or NIV: Dexamethasone (AI); Dexamethasone plus remdesivir (BIIb); for patients with rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation, add either, tocilizumab (BIIa) or baricitinib (BIIa) to one of the options above.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio 2022.



Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão/ Revisão consultada
	For hospitalized patients who require invasive mechanical ventilation or ECMO, dexamethasone should be used (AI).	The Panel recommends using dexamethasone for hospitalized patients with COVID-19 who require mechanical ventilation or ECMO (AI).	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio 2022.
	For adults with COVID-19 and refractory septic shock who are not receiving corticosteroids to treat their COVID-19, the NIH Panel recommends using low-dose corticosteroid therapy (“shock- reversal”) over no corticosteroid therapy (BIIa).	For adult patients with refractory septic shock who have completed a course of corticosteroids to treat COVID-19, the Panel recommends using low-dose corticosteroid therapy (“shock-reversal”) over no corticosteroid therapy (BIIa).	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio 2022.
	Não avaliada.	For patients with COVID-19 who require supplemental oxygen and hospital admission may need to be discharged from the ED due to scarce resources (e.g., in cases where hospital beds or staff are not available). For these patients, the Panel recommends using dexamethasone 6 mg PO once daily for the duration of supplemental oxygen (dexamethasone use should not exceed 10 days) with careful monitoring for adverse events (BIII).	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio 2022.
European Respiratory Society	The panel recommends offering treatment with corticosteroids for patients with COVID-19 infection requiring oxygen, non-invasive mechanical ventilation or invasive mechanical ventilation (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	The panel recommends to offer treatment with corticosteroids for patients with COVID-19 requiring oxygen, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation. (Strong recommendation, moderate certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	The panel recommends NOT to offer corticosteroids to patients with COVID-19 infection requiring hospitalisation but not requiring supplementary oxygen or ventilatory support (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	The panel recommends not to offer treatment with corticosteroids for patients with COVID-19 requiring hospitalisation but not requiring supplementary oxygen or ventilatory support (strong recommendation, moderate quality of evidence).	
EULAR	In patients with COVID-19 requiring supplemental oxygen, non-invasive or mechanical ventilation, systemic glucocorticoids should be used since	In patients with COVID-19 requiring supplemental oxygen, non-invasive or mechanical ventilation, systemic glucocorticoids	Não alterada.



Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão/ Revisão consultada
	<p>they can decrease mortality; most evidence concerns the use of dexamethasone (LoE 2/3)</p>	<p>should be used since they can decrease mortality; most evidence concerns the use of dexamethasone (LoE 2/3).</p> <p>In patients with COVID-19 requiring supplemental oxygen, non-invasive or mechanical ventilation combination of glucocorticoids and tocilizumab should be considered since it reduces disease progression and mortality (LoE 2). More data are needed to fully appreciate the effect of other IL-6R inhibitors (LoE 2/3).</p> <p>In patients with COVID-19 requiring oxygen therapy, non-invasive ventilation or high-flow oxygen, the combination of glucocorticoids and baricitinib or tofacitinib could be considered since it might decrease disease progression and mortality (LoE 2).</p>	<p>Publicação da diretriz: janeiro de 2022.</p>

Fonte: elaboração própria.

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, manteve-se as evidências apresentadas pelo IDSA, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão (Quadro L). Os perfis de evidências estão apresentados nas Tabelas M, N e O, correspondendo a pacientes com doença crítica (uso de ventilação mecânica invasiva), pacientes com doença grave (em uso de O₂ suplementar, mas não utilizando ventilação mecânica) e pacientes hospitalizados sem uso de O₂ suplementar.

Em pacientes críticos (em uso de ventilação mecânica), sete estudos foram identificados, mostrando importante redução na mortalidade (OR 0,66 [IC95% 0,54 a 0,82]). A maioria dos pacientes avaliados foram procedentes do estudo RECOVERY, o qual avaliou 1007 pacientes em ventilação mecânica, randomizados para o uso de dexametasona na dose de 6 mg/dia, por 10 dias, ou para o grupo controle, sendo observado redução relativa de risco de 36% com o uso de corticosteroides (mortalidade 29.3% vs. 41.4%; RR 0,64; IC 95% 0,51 a 0,81).⁵⁸ Demais estudos clínicos seguem resultados semelhantes.^{59,60}

O RECOVERY também identificou redução de mortalidade em pacientes em uso de O₂ suplementar, que não estavam em uso ventilação mecânica (mortalidade 23,3% vs. 26.2%; RR 0,82; IC 95% 0,72 a 0,94). Contudo, em pacientes hospitalizados sem necessidade de O₂ suplementar, os pacientes em uso de corticosteroides tiveram piores resultados do que aqueles do grupo controle (mortalidade 17,8% vs. 14,0%; RR 1,19; IC 95% 0,92 a 1,19).⁵⁸

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que há importante benefício com o uso de corticosteroides no paciente hospitalizado com COVID-19 em uso de oxigênio.^{58,60} Associado ao benefício comprovado, com elevado grau de certeza, o medicamento é bem tolerado, altamente disponível e de baixo custo, o que leva a uma recomendação forte a favor do seu uso nessa população. A evidência disponível sugere ausência de benefício em pacientes sem necessidade de O₂ suplementar. Essas recomendações estão em linha com as recomendações das diretrizes identificadas.

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- Se não houver dexametasona disponível, sugerimos os seguintes corticosteroides:
 - Primeira alternativa: Succinato sódico de hidrocortisona, 50 mg IV, de 6/6hs;
 - Segunda alternativa: Succinato sódico de metilprednisolona 40 mg IV, 1x/dia;
 - Outros corticosteroides podem ser utilizados, em doses equivalentes, como prednisona 40 mg 1x/dia VO (Quadro M).
- Não utilizar corticosteroides em pacientes que não demandam oxigênio suplementar;
- O uso de corticosteroides conforme preconizado (baixas doses, limitado a 10 dias) pode ser interrompido abruptamente, não sendo necessário retirada gradual;
- Não há necessidade de continuar o tratamento após alta;
- Corticosteroide oral deve ser utilizado apenas em pacientes com via enteral pérvia, podendo ser administrado junto à alimentação. Não havendo certeza de adequabilidade da VO (por exemplo, paciente crítico), preferir a via IV sempre que possível;
- Há incertezas sobre a dose ótima no paciente em ventilação mecânica, podendo ser utilizado doses maiores, limitadas a 20 mg/dia de dexametasona ou 100 mg/dia de succinato sódico de metilprednisolona;
- Não há evidência de benefício para uso de pulsoterapia com corticosteroides no paciente com COVID-19. Não se conhece 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;
- Não é possível fazer recomendação quanto à substituição ou não de dexametasona por succinato sódico de 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.

Quadro M: Comparação de glicocorticoides sistêmicos.

Corticosteroides	Doses equivalentes (mg)	Atividade anti-inflamatória (em relação a succinato sódico de hidrocortisona)*	Duração do efeito (horas)
Duração curta			
Hidrocortisona (cortisol)	20	1	8 a 12
Acetato de cortisona	25	0,8	8 a 12
Duração intermediária			
Prednisona	5	4	12 a 36
Prednisolona	5	4	12 a 36
Metilprednisolona	4	5	12 a 36
Duração longa			
Dexametasona	0,75	30	36 a 72
Betametasona	0,6	30	36 a 72

* A dose anti-inflamatória equivalente apresentada é referente a administração oral (VO) ou intravenosa (IV). Potência relativa a administrações intra-articular ou intramuscular podem variar consideravelmente.

Fonte: Adaptada de Furst DE & Saag KG. Glucocorticoid withdrawal (UpToDate), 2021.⁶¹

Perfil de evidências:

Os perfis de evidência conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de corticosteroides são apresentados nas Tabelas M, N e O.

Tabela M: Perfil de evidências - Devemos utilizar corticosteroides em pacientes críticos hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados					
No de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais		
							Com controle	Com corticosteroides		Risco com controle	Diferença de risco com corticosteroides	
Mortalidade (seguimento: 28 dias)												
1844 (7 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	485/1095 (44,3%)	280/749 (37,4%)	OR 0,66 (0,54 para 0,82)	443 por 1.000	99 menos por 1.000 (de 143 menos para 48 menos)	
Alta hospitalar (seguimento: 28 dias)												
6425 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	2639/4321 (61,1%)	1360/2104 (64,6%)	RR 1,11 (1,04 para 1,19)	611 por 1.000	67 mais por 1.000 (de 24 mais para 116 mais)	
Eventos adversos graves												
696 (6 ECRs)	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	Seis estudos reportaram 64 eventos entre 354 pacientes randomizados para o grupo corticosteroides e 801 eventos entre 342 pacientes randomizados para o grupo controle (Stem 2020).					

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; OR: razão de chances.

a. Análise ajustada para idade basal

b. Evidência indireta devido a diferentes sistemas de saúde (alocação de recursos de terapia intensiva em um estudo não cego). Evidência indireta para outros corticosteroides.

c. Intervalo de confiança inclui potencial risco e benefício. Ainda, poucos eventos relatados não atendem ao tamanho ótimo da informação e sugerem fragilidade na estimativa.

Referências:

1. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA 2020.

2. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv 2020: 2020.06.22.20137273

Fonte: adaptada da IDSA.⁵

Tabela N: Perfil de evidências - Devemos utilizar corticosteroides em pacientes graves hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Avaliação da certeza	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com corticosteroides		Risco com controle	Diferença de risco com corticosteroides
Mortalidade (seguimento: 28 dias)											
6425 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	1065/4321 (24,6%)	454/2104 (21,6%)	RR 0,83 (0,74 para 0,92)	246 por 1.000	42 menos por 1.000 (de 64 menos para 20 menos)
Alta hospitalar (seguimento: 28 dias)											
6425 (1 ECR)	não grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	2639/4321 (61,1%)	1360/2104 (64,6%)	RR 1,11 (1,04 para 1,19)	611 por 1.000	67 mais por 1.000 (de 24 mais para 116 mais)
Eventos adversos											
							Pacientes que receberam um curto período de corticosteroides apresentaram hiperglicemia, eventos adversos neurológicos (ex. agitação/confusão), supressão adrenal, e risco de infecção (Salton 2020; Henzen 2000; Siemieniuk 2015).				

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Análise ajustada para idade basal.

b. Evidência indireta devido a diferentes sistemas de saúde (alocação de recursos de terapia intensiva em um estudo não cego). Evidência indireta para outros corticosteroides.

Referências:

1. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv 2020: 2020.06.22.20137273. 2020.

Fonte: adaptada da IDSA.⁵

Tabela O: Perfil de evidências - Devemos utilizar corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19, que não fazem uso de O₂ suplementar?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com corticosteroides		Risco com controle	Diferença de risco com corticosteroides
Mortalidade (seguimento: 28 dias)											
1535 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	137/1034 (13,2%)	85/501 (17,0%)	RR 1,22 (0,93 para 1,61)	132 por 1.000	29 mais por 1.000 (de 9 menos para 81 mais)
Alta hospitalar (seguimento: 28 dias)											
1535 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	791/1034 (76,5%)	366/501 (73,1%)	RR 0,99 (0,87 para 1,12)	765 por 1.000	8 menos por 1.000 (de 99 menos para 92 mais)
Eventos adversos											
							Pacientes que receberam um curto período de corticosteroides apresentaram hiperglicemia, eventos adversos neurológicos (ex. agitação/confusão), supressão adrenal, e risco de infecção (Salton 2020; Henzen 2000; Siemieniuk 2015).				

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Risco de viés devido efeito de subgrupo entre os pacientes que não receberam oxigênio suplementar.

b. O intervalo de confiança de 95% não exclui potencial risco e benefício.

Referências:

1. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv 2020: 2020.06.22.20137273.

Fonte: adaptada da IDSA.⁵

QUESTÃO 9. DEVEMOS UTILIZAR IVERMECTINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

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

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes nacionais e internacionais avaliadas previamente foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas no Quadro N:


Quadro N. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de ivermectina no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	The Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce recommends against the use of ivermectin for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical. (Research recommendation) (Strong recommendation, very low certainty of evidence).	Do not use ivermectin for the treatment of COVID-19 (Strong recommendation, very low certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 07 de junho de 2022.
IDSA	In hospitalized patients with severe COVID-19, the IDSA panel suggests against ivermectin use outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)	In hospitalized patients with COVID-19, the IDSA panel suggests against ivermectin outside of the context of a clinical trial. (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
Diretrizes Brasileiras	Não avaliada.	Sugerimos não utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa)	Adicionada. Publicação da diretriz: março de 2022.
NICE	Não avaliada.	Do not use ivermectin to treat COVID-19 except as part of a clinical trial (Hospitalized). (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SSC	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
WHO	The World Health Organization (WHO) recommends not to use ivermectin in patients with COVID-19 except in the context of a clinical trial. (Strong recommendation, very low certainty of evidence)	We recommend not to use ivermectin in patients with COVID-19 except in the context of a clinical trial. (Strong recommendation, Very low certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
NIH	Revisada a tecnologia, sem elaborar uma recomendação formal.	The Panel recommends against the use of ivermectin for the treatment of COVID-19, except in clinical trials (Alla).	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
European Respiratory Society	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022
EULAR	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 12 de fevereiro de 2021, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão (Quadro N). O perfil de evidências é apresentado na Tabela P, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

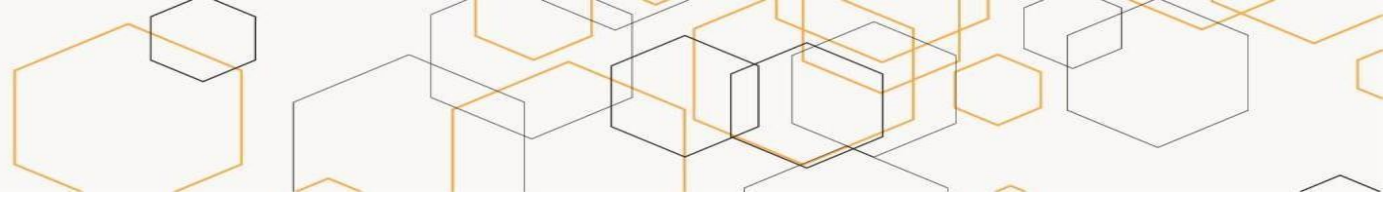
Quatro estudos observacionais⁶²⁻⁶⁵ sugerem que a ivermectina pode reduzir a mortalidade em pacientes com COVID-19 (RR 0,57; IC 95% 0,36 a 0,90), um ECR apresenta tendência de aumento da resolução de sintomas (RR 1,07; IC 95% 0,69 a 1,65) e três ECRs apresentam tendência depuração viral (RR 1,33; IC 95% 1,00 a 1,78).⁶⁵⁻⁶⁷ Ainda, não se pode excluir o potencial risco de eventos adversos entre pessoas hospitalizadas com COVID-19 tratadas com ivermectina (RR 0,88; IC 95% 0,47 a 1,63).⁶⁵

Justificativa para a recomendação:

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

Perfil de evidências:

O perfil de evidência conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de ivermectina é apresentado na Tabela P.

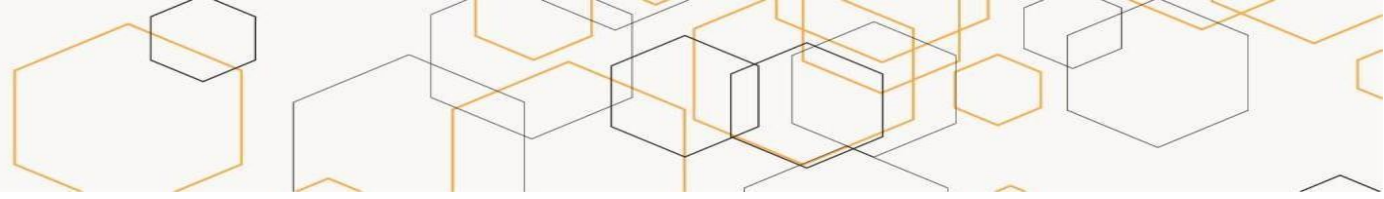

Tabela P: Perfil de evidências - Devemos utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Avaliação da certeza	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com ivermectina		Risco com controle	Diferença de risco com ivermectina
Mortalidade (ensaio clínico não-randomizado)											
531 (4 estudos observacionais)	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	35/260 (13,5%)	28/271 (10,3%)	RR 0,57 (0,36 para 0,90)	135 por 1.000	58 menos por 1.000 (de 86 menos para 13 menos)
Resolução de sintomas (seguimento: 7 dias)											
50 (1 ECR)	grave ^c	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	15/25 (60,0%)	16/25 (64,0%)	RR 1,07 (0,69 para 1,65)	600 por 1.000	42 mais por 1.000 (de 186 menos para 390 mais)
Clearance viral no dia 7 (seguimento: variação 7 dias para 29 dias)											
109 (3 ECRs)	grave ^d	não grave	grave ^e	muito grave ^b	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	22/55 (40,0%)	29/54 (53,7%)	RR 1,33 (1,00 para 1,78)	400 por 1.000	132 mais por 1.000 (de 0 menos para 312 mais)
Eventos adversos (seguimento: 28 dias)											
24 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	8/12 (66,7%)	7/12 (58,3%)	RR 0,88 (0,47 para 1,63)	667 por 1.000	80 menos por 1.000 (de 353 menos para 420 mais)

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

Para desfechos com evidências advindas de ensaios clínicos não randomizados, a avaliação da certeza da evidência partiu de baixa.

a. Preocupações em relação a confusão não medida e residual. Gorial 2020 é um estudo de braço único com controle histórico. Hashim 2020 usou dias pares e ímpares para alocar os indivíduos nos grupos com pacientes críticos não incluídos no grupo placebo. Rajtal, os corticosteroides foram usados em 19,6% dos pacientes em tratamento usual versus 39,8% dos pacientes com ivermectina.



- b. IC de 95% inclui o potencial de benefício apreciável, bem como o potencial de dano. Poucos eventos relatados não atendem ao tamanho ideal da informação e sugerem fragilidade na estimativa.
- c. Ensaio clínico aberto pode levar a viés na medição de desfechos subjetivos.
- d. Podder 2020 atribuiu participantes com base em números de registro pares ou ímpares. Além disso, 20 pacientes foram excluídos após a randomização sem análise de sensibilidade para explorar desequilíbrio entre os braços de tratamento.
- e. O clearance viral é um desfecho substituto para a melhora clínica, como hospitalização, necessidade de cuidados na UTI e ventilação mecânica.

Referências:

1. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (pilot trial). medRxiv 2020: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979> [Epub ahead of print 8 July 2020].
2. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. medRxiv 2020: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345> [Preprint 27 October 2020].
3. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. Chest 2021; 159(1): 85-92.
4. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. EclinicalMedicine 2020: [In press] Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>.
5. Chachar AZK, Khan KA, Asif M, Tanveer K, Khaqan A, Basri R. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. Int J Sci 2020; 9(09): 31-5.
6. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. Int J Infect Dis 2020; 103: 214-6.
7. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Ul Haque WMM. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. IMC J Med Sci 2020; 14(2): 002. [Epub ahead of print 3 September 2020].

Fonte: adaptada da IDSA.⁵

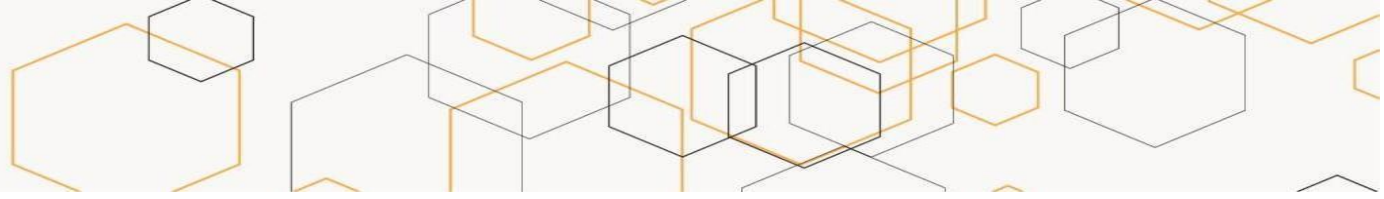
QUESTÃO 10. DEVEMOS UTILIZAR LOPINAVIR+RITONAVIR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

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

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes nacionais e internacionais avaliadas previamente foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas no Quadro O:



Quadro O. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de lopinavir associado a ritonavir no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	The Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce recommends not to use lopinavir-ritonavir for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Do not use lopinavir-ritonavir for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 07 de junho de 2022.
IDSA	Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against the use of the combination lopinavir/ritonavir (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Among hospitalized patients with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against the use of the combination lopinavir/ritonavir (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
Diretrizes Brasileiras	Sugere não utilizar lopinavir/ritonavir de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, certeza de evidência baixo).	Recomendamos não utilizar lopinavir/ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).	Alterada. Publicação da diretriz: março de 2022.
NICE	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SCCM	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.
WHO	The World Health Organization (WHO) recommends against administering lopinavir/ritonavir for treatment of COVID-19 (strong recommendation, low to moderate certainty of evidence).	We recommend against administering lopinavir/ritonavir for treatment of COVID-19 (strong recommendation, low to moderate certainty of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
NIH	The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends against the use of lopinavir/ritonavir and other HIV protease inhibitors for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients (AI).	The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (the Panel) recommends against the use of lopinavir/ritonavir and other HIV protease inhibitors for the treatment of COVID-19 in hospitalized patients (AI).	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
European Respiratory Society	The panel recommends NOT to offer lopinavir–ritonavir to hospitalised patients with COVID-19 (strong recommendation, low quality of evidence).	The panel recommends not to offer lopinavir–ritonavir to hospitalised patients with COVID-19 (strong recommendation, low quality of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
EULAR	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 22 de novembro de 2020, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão (Quadro O). O perfil de evidências é apresentado na Tabela Q, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Entre os pacientes hospitalizados com COVID-19, o tratamento com lopinavir+ritonavir falhou em mostrar ou excluir um efeito benéfico na mortalidade (RR 1,00; IC 95% 0,89 a 1,13)⁶⁸⁻⁷⁰ ou necessidade de ventilação mecânica invasiva (RR 1,12; IC 95% 0,93 a 1,34).^{69,70} Da mesma forma, lopinavir+ritonavir pode reduzir a falha na melhora clínica em 14 dias, porém o resultado é incerto (RR 0,78; IC 95% 0,63 a 0,97).⁶⁹ Ainda, no estudo de Cao e colaboradores 14% dos pacientes em tratamento com lopinavir+ritonavir foram incapazes de completar o curso de administração em 14 dias.⁶⁹

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que, de acordo com as evidências disponíveis, o tratamento com lopinavir+ritonavir não é efetivo no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, dessa forma não sendo recomendado.⁶⁸⁻⁷⁰

Perfil de evidências:

O perfil de evidência conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de lopinavir+ritonavir é apresentado na Tabela Q.

Tabela Q: Perfil de evidências - Devemos utilizar lopinavir+ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Potenciais efeitos absolutos	
							Com controle	Com lopinavir+ritonavir		Risco com controle	Diferença de risco com lopinavir+ritonavir
Mortalidade (seguimento: média 28 dias)											
8007 (3 ECRs)	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	938/4896 (19,2%)	538/3111 (17,3%)	RR 1,00 (0,89 para 1,13)	192 por 1.000	0 menos por 1.000 (de 21 menos para 25 mais)
Ventilação mecânica invasiva (seguimento: média 28 dias)											
5035 (2 ECRs)	grave ^{a,d}	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	297/3380 (8,8%)	166/1655 (10,0%)	RR 1,12 (0,93 para 1,34)	88 por 1.000	11 mais por 1.000 (de 6 menos para 30 mais)
Efeitos adversos que levaram a descontinuação do tratamento											
(1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^e	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Quase 14% dos pacientes que receberam lopinavir-ritonavir foram incapazes de completar o curso de administração de 14 dias. Isso foi devido principalmente a eventos adversos gastrointestinais, incluindo anorexia, náusea, desconforto abdominal ou diarreia, bem como dois eventos adversos graves, ambos gastrite aguda. Dois receptores tiveram erupções cutâneas autolimitadas. Esses efeitos colaterais, incluindo os riscos de lesão hepática, pancreatite, erupções cutâneas mais graves e prolongamento do intervalo QT, e o potencial para múltiplas interações medicamentosas devido a inibição do CYP3A está bem documentada com esta combinação de medicamentos. O perfil de efeitos colaterais observado no estudo atual desperta preocupação sobre o uso de regimes de dosagem de lopinavir-ritonavir maiores ou mais prolongados em esforços para melhorar os resultados.				
Falha na melhora clínica aos 14 dias (seguimento: média 14 dias)											
199 (1 ECR)	grave ^a	não grave	não grave	muito grave ^f	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	70/100 (70,0%)	54/99 (54,5%)	RR 0,78 (0,62 para 0,97)	700 por 1.000	154 menos por 1.000 (de 266 menos para 21 menos)

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Estudos não cegados os quais podem afetar os desfechos que exigem julgamento, como a forma como os investigadores julgam a melhora clínica ou decidem interromper o tratamento em pacientes com efeitos



colaterais.

b. IC de 95% pode não incluir uma diferença significativa.

c. Intenção de tratar modificada para este desfecho no Cao 2020; algumas mortes foram excluídas quando o medicamento não foi administrado.

d. Um paciente randomizado para o braço lopinavir-ritonavir no Cao 2020 foi utilizado ventilação mecânica no início do estudo.

e. Pequeno número de eventos tornando as estimativas altamente incertas

f. O limite superior do IC de 95% cruza o limite de melhora significativa, pois a estimativa do pior caso é um RRR de 3%.

Referências:

1. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. N Engl J Med 2020.

2. Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. MedRxiv 2020: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817> [Preprint 15 October 2020].

3. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Mafham M, et al. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet 2020; 396(10259): 1345-52.

Fonte: adaptada da IDSA.⁵

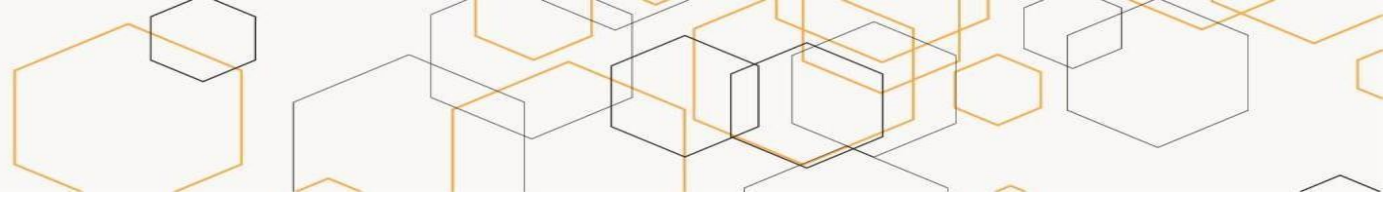
QUESTÃO 11. DEVEMOS UTILIZAR PLASMA CONVALESCENTE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

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

Nota: Esta recomendação não foi alterada.

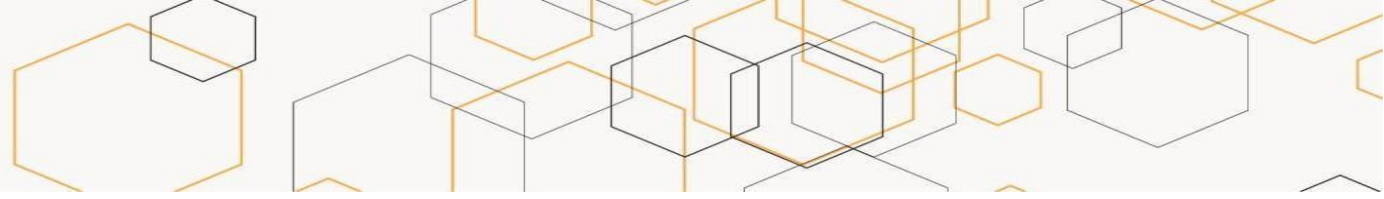
Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes nacionais e internacionais avaliadas previamente foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas no Quadro P:



Quadro P. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de plasma convalescente no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	The Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce recommends against the use of convalescent plasma for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval (research recommendation; Strong recommendation, very low certainty of evidence).	Do not use convalescent plasma for the treatment of COVID-19 (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Alterada. Publicação da diretriz: 05 de junho de 2022.
Diretrizes brasileiras	Não avaliada.	Recomendamos não utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).	Adicionada. Publicação da diretriz: março de 2022.
IDSA	Among patients who have been admitted to the hospital with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends COVID-19 convalescent plasma only in the context of a clinical trial (Research Recommendation; Strong recommendation, very low certainty of evidence).	Among patients hospitalized with COVID-19, the IDSA guideline panel recommends against COVID-19 convalescent plasma (strong recommendation, moderate certainty of evidence).	Alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
NICE	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SSC	For adults with severe or critical COVID-19, we suggest against the use of convalescent plasma outside clinical trials (weak recommendation, low-quality evidence).	For adults with severe or critical COVID-19, we suggest against the use of convalescent plasma outside clinical trials (weak recommendation, low quality of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: março de 2021.



Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
WHO	Não avaliada.	Not recommended for patients with non-severe COVID-19: - a strong recommendation against convalescent plasma (strong recommendation against).	Adicionada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.
NIH	Revisada a tecnologia, sem elaborar uma recomendação formal.	The Panel recommends against the use of CCP for the treatment of COVID-19 in hospitalized, immunocompetent patients (AI - strong).	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
European Respiratory Society	Não avaliada.	The panel recommends not to offer convalescent plasma to hospitalised patients with COVID-19 patients (Strong recommendation, low quality of evidence).	Adicionada Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
EULAR	In COVID-19 there is currently insufficient evidence to recommend the use of other immunomodulators, including ruxolitinib, intravenous immunoglobulin, convalescent plasma therapy except in Ig-deficient patients, interferon kappa, interferon beta, leflunomide, colchicine (LoE 2), sarilumab, lenzilumab, eculizumab, cyclosporine, interferon alpha (LoE 3), canakinumab (LoE 4).	In patients without hypogammaglobulinaemia and with symptom onset >5 days there is robust evidence against the use of convalescent plasma (CP) (LoE 2).	Alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 7 de abril de 2021, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão (Quadro P). O perfil de evidências é apresentado na Tabela R, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Foram encontrados 11 ECRs e um registro de estudo de braço único avaliando os desfechos mortalidade, uso de ventilação mecânica, eventos adversos graves e eventos adversos.⁷¹⁻⁷⁵ Dez ensaios clínicos randomizaram 13.026 pacientes hospitalizados com COVID-19 para receber uma transfusão com plasma convalescente e um avaliou seu uso a nível ambulatorial.⁷⁵ A transfusão de plasma convalescente não mostrou impacto na mortalidade (RR 0,86; IC 95% 0,69 a 1,06) e não reduziu a necessidade de ventilação mecânica (RR 1,11; IC 95% 0,95 a 1,30). A maioria dos pacientes avaliados foram oriundos do estudo RECOVERY, o qual identificou taxas idênticas de mortalidade (24% vs. 24%; RR 1,00; IC 95% 0,93 a 1,07), alta hospitalar vivo em 28 dias (66% vs. 67%; RR 0,98; IC 95% 0,94 a 1,03), e morte ou evolução para VMI em pacientes que não estavam em VMI na linha de base (28% vs. 29%; RR 0,99; IC 95% 0,93 a 1,05).⁷⁶

No maior estudo sobre segurança (n = 20.000), dentro de quatro horas após a conclusão da transfusão de plasma convalescente, os autores relataram 146 eventos adversos graves classificados como reações transfusionais (< 1%).⁷⁷ No prazo de sete dias após a transfusão, foram relatadas 1.711 mortes (taxa de mortalidade 8,56%; IC 95% 8,18 a 8,95). Além disso, foram relatados 1.136 eventos adversos graves: 643 eventos cardíacos (569 julgados como não relacionados à transfusão), 406 eventos hipotensivos sustentados que necessitam suporte pressórico IV e 87 eventos tromboembólicos ou trombóticos (55 julgados como não relacionados à transfusão). Quatro estudos entre pacientes hospitalizados por COVID-19 não puderam excluir um aumento em eventos adversos leves a graves entre pacientes que receberam plasma convalescente (RR 1,02; IC 95% 0,64 a 1,62).^{73,74,78,79}

Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que, de acordo com as evidências disponíveis, o plasma convalescente não é efetivo no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, dessa

forma não sendo recomendado.⁷¹⁻⁷⁹

Perfil de evidências:

O perfil de evidência conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de plasma convalescente é apresentado na Tabela R.

Tabela R: Perfil de evidências - Devemos utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com não usar plasma convalescente	Com plasma convalescente		Risco com controle	Diferença de risco com plasma convalescente
Mortalidade (ECR) (seguimento: variação 15 dias para 60 dias)											
13186 (10 ECRs)	não grave ^{a,b}	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	1518/6477 (23,4%)	1508/6709 (22,5%)	RR 0,86 (0,69 para 1,06)	234 por 1.000	33 menos por 1.000 (de 73 menos para 14 mais)
Ventilação mecânica											
990 (3 ECRs)	grave ^d	não grave	não grave	grave ^e	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	161/440 (36,6%)	181/550 (32,9%)	RR 1,11 (0,95 para 1,30)	366 por 1.000	40 mais por 1.000 (de 18 menos para 110 mais)
Eventos adversos graves (EAG) (sobrecarga circulatória associada à transfusão, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão, reação alérgica transfusional grave)											
(1 estudo observacional)	Grave ^f	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	Eventos adversos graves (EAG) de 20.000 pacientes transfundidos: Nas primeiras 4 horas, dos EAG, 63 mortes foram relatadas (0,3% de todas as transfusões) e 13 dessas mortes foram julgadas como possivelmente ou provavelmente relacionadas à transfusão de plasma convalescente. Houve 83 EAG não relacionados a morte foram relatados, com 37 notificações de eventos associados à transfusão com sobrecarga circulatória (TACO), 20 relatos de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) e 26 relatos de reação alérgica transfusional grave.				
EAGs (mortalidade, eventos cardíacos, trombóticos, hipotensivos sustentados que requerem intervenção) (seguimento: média 7 dias)											
(1 estudo observacional)	grave ^f	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕○○○ MUITO BAIXA	EAGs de 20.000 pacientes transfundidos: Dentro de 7 dias após a transfusão, 1.711 mortes (8,56%) e 1.136 eventos adversos graves (5,68%) foram relatadas. EAGs de não mortalidade incluíram: 643 eventos cardíacos (569 julgados como não relacionados à transfusão); 406 eventos hipotensivos sustentados que necessitaram suporte pressórico intravenoso; e 87 eventos tromboembólicos ou trombóticos (55 julgados como não relacionados à transfusão).				

Avaliação da certeza							Sumário de Resultados				
Nº de participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Qualidade geral da evidência	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com não usar plasma convalescente	Com plasma convalescente		Risco com controle	Diferença de risco com plasma convalescente
673 (4 ECRs)	grave ^d	não grave	não grave	grave ^g	nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	52/240 (21,7%)	102/433 (23,6%)	RR 1,02 (0,64 para 1,62)	217 por 1.000	4 mais por 1.000 (de 78 menos para 134 mais)

Qualquer evento adverso (RCTs)

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

- Li 2020: o tempo entre o início dos sintomas e a randomização foi de mais de 14 dias para > 90% (mediana de 30 dias), nenhum ajuste para cointervenções, métodos de ocultação de alocação não relatados e participantes e profissionais de saúde não cegados
- Muitos estudos apresentaram preocupações devido a serem estudos abertos, com ocultação de alocação não relatada e nenhum ajuste para cointervenções.
- IC de 95% inclui o benefício apreciável; no entanto, não pode excluir o potencial para nenhum efeito.
- As preocupações com o estudo incluem ser um estudo aberto e a avaliação dos desfechos.
- IC de 95% pode não incluir uma redução clinicamente significativa na necessidade de ventilação mecânica.
- Nenhum efeito comparativo disponível. Alguma subjetividade na classificação dos desfechos como sendo relacionados à transfusão.
- IC de 95% inclui potencial tanto de risco como benefício. N pequeno de eventos.

Referências:

- Li L, Zhang W, Hu Y, 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):460–470. doi:10.1001/jama.2020.10044
- Gharbharan A, Jordans C, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. medRxiv 2020.07.01.20139857; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>
- AlQahtani M, Abdulrahman A, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. medRxiv 2020.11.02.20224303; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.02.20224303>
- Avendaño-Solà A, Ramos-Martínez A, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. medRxiv 2020.08.26.20182444; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.26.20182444>
- Ray Y, Paul S, et al. Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. medRxiv 2020.11.25.20237883; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.25.20237883>
- Simonovich VA, Burgos Pratz LD, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in COVID-19 Severe Pneumonia. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):619-629. doi: 10.1056/NEJMoa2031304.
- Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). BMJ. 2020 Oct 22;371:m3939. doi: 10.1136/bmj.m3939. Erratum in: BMJ. 2020 Nov 3;371:m4232.
- O'Donnell MR, Grinsztejn B, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. medRxiv 2021.03.12.21253373; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.12.21253373>
- Horby P, Estcourt L, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021.03.09.21252736; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252736>
- Balcells ME, Rojas L, et al. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. PLoS Med. 2021 Mar 3;18(3):e1003415.
- Joyner MJ, Bruno KA, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. Mayo Clin Proc. 2020 Sep;95(9):1888-1897.

Fonte: adaptada da IDSA.⁵



QUESTÃO 12. DEVEMOS UTILIZAR RENDESIVIR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

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

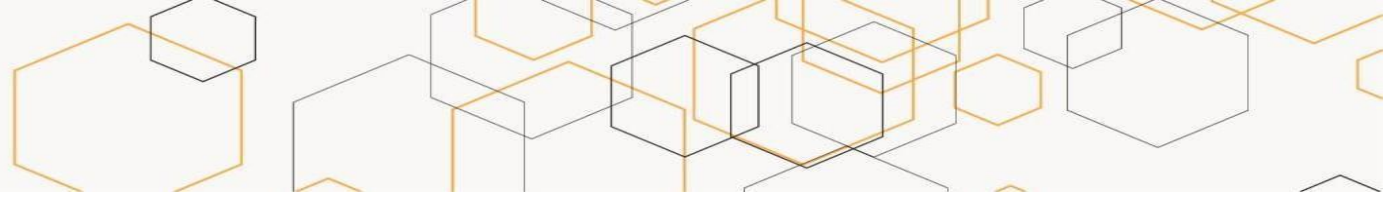
Nota: Esta recomendação não foi alterada.

Métodos e resultados da busca:

Para o desenvolvimento desta recomendação, as diretrizes nacionais e internacionais que avaliaram o uso hospitalar de rendesivir em pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19 foram revisadas. Adicionalmente, foi realizada uma revisão sistemática da literatura utilizando a base de dados MEDLINE (via PubMed; período de atualização de 01 de junho de 2021 a 14 de junho de 2022; Quadro V). Por meio da revisão sistemática foram identificadas e avaliadas 389 referências no PubMed, sendo incluídos ao final oito ECRs que avaliaram os efeitos do rendesivir na população de interesse (Abd-Elsalam et al., 2021, ACTT-1, CATCO, DISCOVERY, Mahajan et al., 2021, SIMPLE-Moderate, Wuhan-Hubei, e WHO Solidarity).⁸⁰⁻⁸⁷ Foram localizadas evidências sobre os desfechos de óbito, necessidade de ventilação mecânica, tempo de hospitalização, eventos adversos gerais e graves.

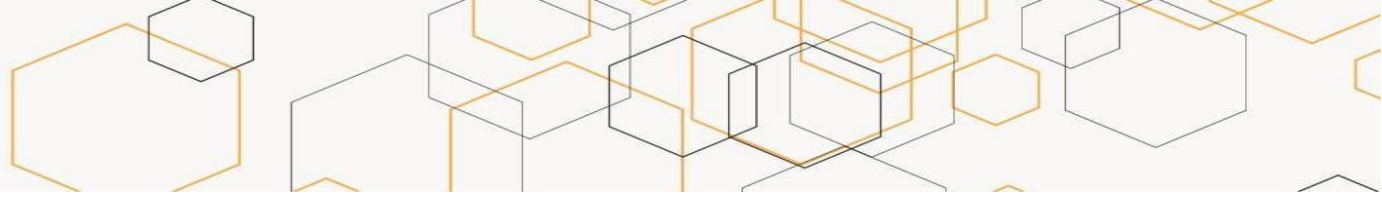
Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes avaliadas previamente foram revisitadas e não foi identificada a necessidade de atualização da direção da recomendação. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas no Quadro Q.



Quadro Q. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de remdesivir no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultadaa
Australian taskforce	According to the Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, do not start remdesivir in adults hospitalised with COVID-19 who require ventilation. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)	Do not start remdesivir in adults hospitalised with COVID-19 who require non-invasive or invasive ventilation. (Strong recommendation, Moderate certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 07 de junho de 2022.
	According to the Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, consider using remdesivir for adults hospitalised with moderate to severe COVID-19 who do not require ventilation. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)	Consider using remdesivir in adults with COVID-19 who require oxygen but do not require non-invasive or invasive ventilation. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 07 de junho de 2022.
IDSA	In patients with COVID-19 admitted to the hospital without the need for supplemental oxygen and oxygen saturation >94% on room air, the IDSA panel suggests against the routine use of remdesivir. (Conditional recommendation, Very low certainty of evidence)	Among patients (ambulatory or hospitalized) with mild-to-moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel suggests remdesivir initiated within seven days of symptom onset rather than no remdesivir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)	Alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
	In hospitalized patients with severe COVID-19, the IDSA panel suggests remdesivir over no antiviral treatment. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)	In hospitalized patients with severe COVID-19, the IDSA panel suggests remdesivir over no antiviral treatment. (Conditional recommendation, Moderate certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
	In patients on supplemental oxygen but not on mechanical ventilation or ECMO, the IDSA panel suggests treatment with five days of remdesivir rather than 10 days of remdesivir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)	In patients on supplemental oxygen but not on mechanical ventilation or ECMO, the IDSA panel suggests treatment with five days of remdesivir rather than 10 days of remdesivir. (Conditional recommendation, Low certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
	Não avaliada.	In patients with COVID-19 on invasive ventilation and/or ECMO, the IDSA panel suggests against the routine initiation of remdesivir. (Conditional recommendation, Very low certainty of evidence)	Adicionada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.



Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Diretrizes Brasileiras	Não avaliada.	Sugerimos não utilizar remdesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).	Adicionada. Publicação da diretriz: março de 2022.
NICE	Consider remdesivir for up to 5 days for COVID-19 pneumonia in adults, and young people 12 years and over weighing 40 kg or more, in hospital and needing low-flow supplemental oxygen. (Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)	Consider a course of remdesivir (up to 5 days) for adults, or young people aged 12 years and over who weigh at least 40 kg, who: have COVID-19 pneumonia, and are in hospital and need low-flow supplemental oxygen. (Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	Do not use remdesivir for COVID-19 pneumonia in adults, young people and children who are in hospital and on high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive mechanical ventilation or invasive mechanical ventilation, except as part of a clinical trial. (Only in research settings: strong recommendation, moderate certainty of evidence)	Do not use remdesivir for COVID-19 pneumonia in adults, young people and children in hospital and on high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive mechanical ventilation or invasive mechanical ventilation, except as part of a clinical trial. (Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
SCCM	For adults undergoing mechanical ventilation for critical COVID-19, we suggest against starting IV remdesivir. (Weak recommendation, low-quality evidence)	For adults undergoing mechanical ventilation for critical COVID-19, we suggest against starting IV remdesivir. (Weak recommendation, low-quality evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: Março de 2021
	For adults with severe COVID-19 who do not require mechanical ventilation, we suggest using IV remdesivir over not using it. (Weak recommendation, moderate quality evidence).	For adults with severe COVID-19 who do not require mechanical ventilation, we suggest using IV remdesivir over not using it. (Weak recommendation, moderate-quality evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: Março de 2021.
WHO	We suggest against administering remdesivir in addition to usual care. (Conditional recommendation, low certainty of evidence)	Não avaliada.	Retirada. Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultadaa
NIH	For hospitalized patients who require minimal supplemental oxygen (but do not require oxygen delivery through a high-flow device, noninvasive ventilation, invasive mechanical ventilation, or ECMO), remdesivir may be used. (BIIa)	The Panel recommends remdesivir (without dexamethasone) as a treatment option for certain patients with COVID-19 who require minimal supplemental oxygen and are in the early course of the disease. (BIIa)	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	Não avaliada.	The Panel does not recommend using remdesivir monotherapy in patients who require high-flow oxygen or NIV because there is uncertainty regarding whether remdesivir alone confers a clinical benefit in this subgroup (AIIa).	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	Não avaliada.	The Panel recommends against the initiation of remdesivir monotherapy in patients who require mechanical ventilation or ECMO. (AIIa)	Adicionada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
European Respiratory Society	The panel makes no recommendation regarding the use of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19 and not requiring invasive mechanical ventilation. (No recommendation, moderate certainty of evidence)	No recommendation is made regarding the use of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19 and not requiring invasive mechanical ventilation (No recommendation, moderate quality of evidence).	Não alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	The panel suggests not to offer remdesivir to patients hospitalised with COVID-19 infection who require invasive mechanical ventilation. (Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)	The panel suggests not to offer remdesivir to patients hospitalised with COVID-19 infection who require invasive mechanical ventilation. (Conditional recommendation, moderate quality of evidence)	
EULAR	Não avaliada.	Não avaliada.	Não alterada. Publicação da diretriz: Janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, foram utilizadas as evidências apresentadas pelo IDSA em 07 de fevereiro de 2022, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes em outras diretrizes que pudessem ter impacto na tomada de decisão (Quadro Q); e as evidências encontradas na busca na base de dados MEDLINE que contemplou o período de 01/06/2021 a 14/06/2022.

Os estudos testaram rendesivir via IV, 200 mg/dia administrado no dia 1, seguido de dose de manutenção 100 mg/dia entre os dias 2 a 5,^{86, 87} ou 2 a 10 dias de intervenção.⁸⁰⁻⁸⁵ Todos os pacientes receberam terapia padrão conforme protocolo de cada estudo em ambos os grupos do estudo.

Oito estudos avaliaram a efetividade do tratamento com rendesivir em pacientes hospitalizados.⁸⁰⁻⁸⁷ Não houve diferença na mortalidade (RR 0,94; IC 95% 0,84 a 1,06; Figura S),⁸⁰⁻⁸⁷ necessidade de ventilação mecânica (RR 0,81; IC 95% 0,62 a 1,05; Figura T),^{80-83,87} duração de internação (RR -1,73; IC 95% -4,28 a 0,83; Figura U),^{80, 83-85 87} eventos adversos gerais (RR 1,03; IC 95% 0,96 a 1,16; Figura V),^{81 84-86} e eventos adversos graves (RR 0,72; IC 95% 0,48 a 1,08; Figura W) em pessoas tratadas com rendesivir em comparação ao grupo tratamento padrão.^{81,83-86}

Quando avaliados os pacientes hospitalizados com COVID-19 conforme o uso de O₂ basal, também não houve diferença na mortalidade (Figura S)⁸⁰⁻⁸⁷ nem na necessidade de uso de ventilação mecânica (Figura T).^{80-83,87} Não foi possível apresentar resultados por subgrupo para os demais desfechos devido à ausência de dados para este tipo de análise.

Justificativa para a recomendação:

Apesar de não ter sido observada redução de mortalidade na população geral, foi observada redução da mortalidade na população em uso de oxigênio em baixo fluxo no estudo SOLIDARITY e no estudo ACTT-1.^{82, 85} O grupo elaborador considerou que há incertezas sobre a magnitude do benefício no uso de rendesivir, portanto, não há justificativa em seu uso como rotina nos pacientes hospitalizados com COVID-19.^{82,85} Essas incertezas sobre a relevância do benefício clínico, associado ao elevado custo, justificam a recomendação condicional contra o uso do rendesivir no momento.

Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

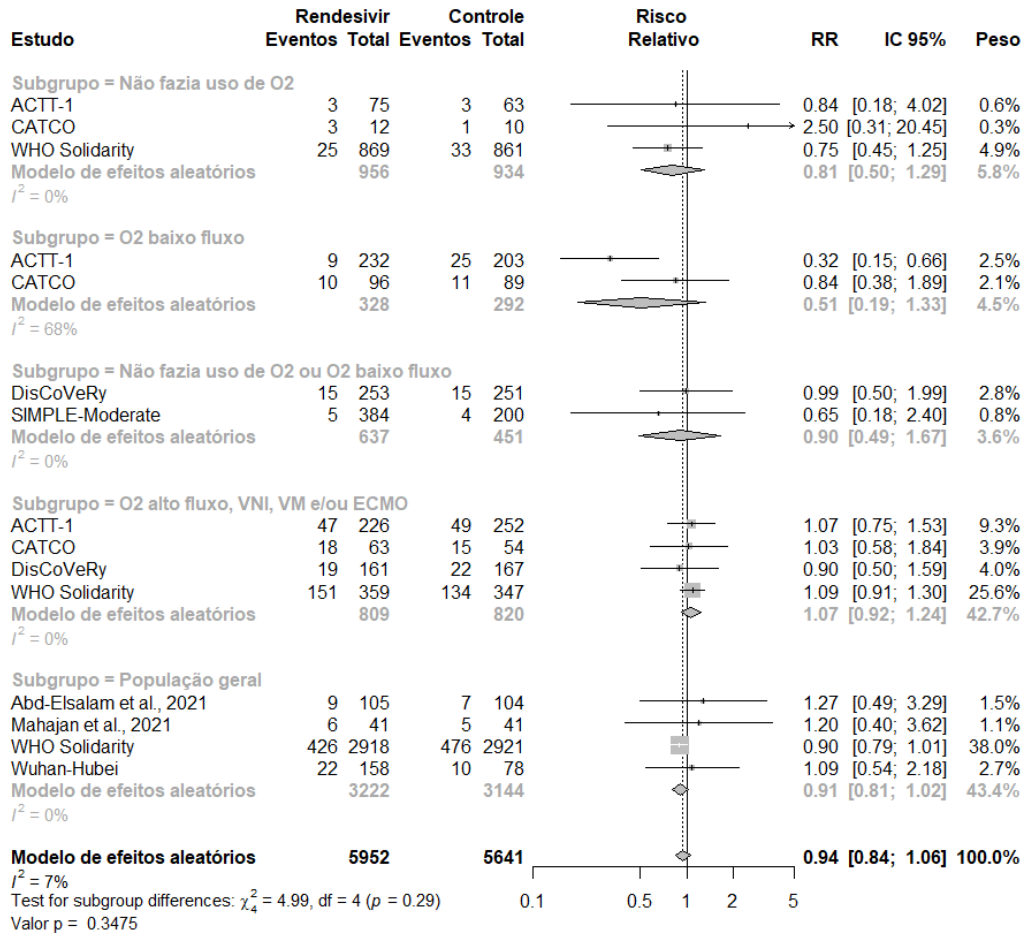
- Houve redução do tempo para recuperação em pacientes com uso de oxigênio

em baixo fluxo em um ensaio clínico. Contudo, há incertezas sobre esse benefício e sua significância clínica, não justificando seu uso como rotina mesmo nesse grupo de pacientes;

- Apesar de não ter sido observada redução de mortalidade na população geral, foi observada redução da mortalidade na população em uso de oxigênio em baixo fluxo no estudo SOLIDARITY (HR 0,87; IC95% 0,76 a 0,98),⁸² e no estudo ACTT-1 (HR 0,30; IC95% 0,14 a 0,64). Assim, é possível que haja benefício, ao menos marginal, com o uso do remdesivir, em especial no grupo de pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo;
- O grupo elaborador considerou que, apesar da possibilidade de benefício no grupo em uso de oxigênio em baixo fluxo, há incertezas sobre a magnitude de benefício, portanto, não há justificativa para seu uso como rotina nos pacientes hospitalizados com COVID-19. Essas incertezas sobre a relevância do benefício clínico, associadas ao elevado custo, e a sua não incorporação ao SUS após avaliação pela Conitec (Portaria SCTIE/MS nº 60/2021; Relatório de Recomendação nº 655, de agosto/2021), justificam a recomendação condicional contra o uso do remdesivir no momento.

h. Mortalidade

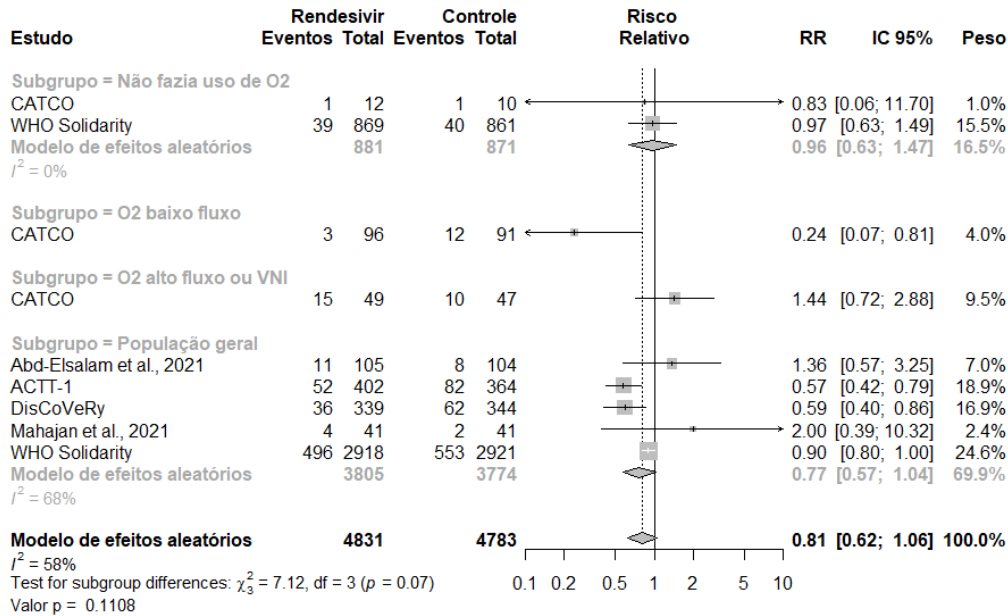
Figura S. Meta-análise avaliando mortalidade em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de rendesivir em comparação ao controle, de acordo com a necessidade de suplementação de O₂ basal.



Fonte: elaboração própria.

a. Necessidade de ventilação mecânica

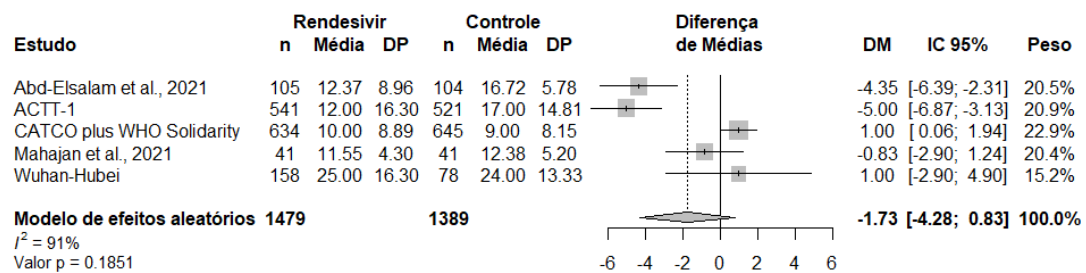
Figura T. Meta-análise avaliando evolução para ventilação mecânica em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar e que não faziam uso de ventilação mecânica no basal, que fizeram uso de rendesivir em comparação ao controle, de acordo com a necessidade de suplementação de O₂ basal.



Fonte: elaboração própria.

b. Tempo até a alta hospitalar

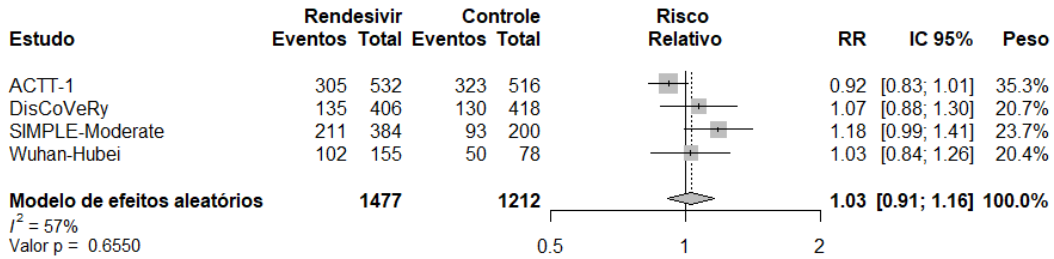
Figura U. Meta-análise avaliando tempo em dias até a alta em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de rendesivir em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

c. Eventos adversos

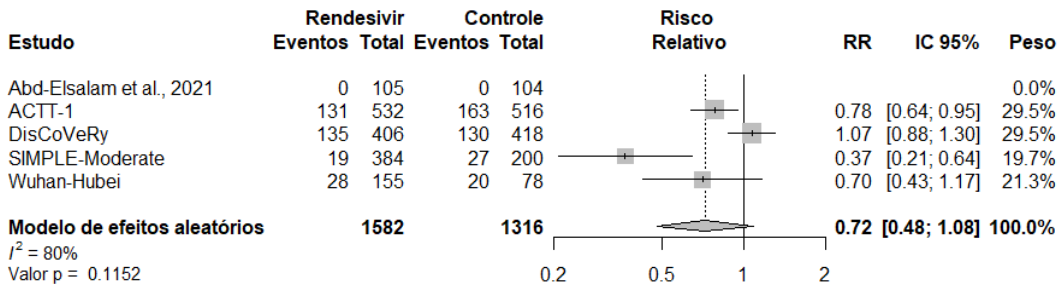
Figura V. Meta-análise avaliando eventos adversos gerais em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de rendesivir em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

d. Eventos adversos graves

Figura W. Meta-análise avaliando eventos adversos graves em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de rendesivir em comparação ao controle.



Fonte: elaboração própria.

Perfil de evidências:

O perfil de evidências conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de rendesivir é apresentado na Tabela S.

Tabela S: Perfil de evidências - Devemos utilizar rendesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados					
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais		
							Com PBO	Com Rendesivir		Risco com PBO	Diferença de risco com Rendesivir	
Mortalidade (28 dias)												
11593 (8 ECRs)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	810/5641 (14,4%)	768/5952 (12,9%)	RR 0,94 (0,84 para 1,06)	144 por 1.000	9 menos por 1.000 (de 23 menos para 9 mais)	
Ventilação Mecânica – Nova												
9614 (5 ECRs)	grave ^a	grave ^{b,c}	não grave	grave ^d	nenhum ^a	⊕○○○ Muito baixa	770/4783 (16,1%)	657/4831 (13,6%)	RR 0,81 (0,62 para 1,06)	161 por 1.000	31 menos por 1.000 (de 61 menos para 10 mais)	
Tempo de Internação												
2868 (4 ECRs)	grave ^e	grave ^f	não grave	grave ^{c,d,g}	nenhum ^h	⊕○○○ Muito baixa	1389	1479	-		MD 1,73 dias menos (4,28 menos para 0,83 mais)	
Evento Adverso												
2689 (5 ECRs)	grave ⁱ	grave ^j	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	596/1212 (49,2%)	753/1477 (51,0%)	RR 1,01 (0,94 para 1,09)	492 por 1.000	5 mais por 1.000 (de 30 menos para 44 mais)	
Evento Adverso Grave												
2898 (5 ECRs)	grave ^k	grave ^{b,l}	não grave	grave ^d	nenhum	⊕○○○ Muito baixa	340/1316 (25,8%)	313/1582 (19,8%)	RR 0,72 (0,48 para 1,08)	258 por 1.000	72 menos por 1.000 (de 134 menos para 21 mais)	

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; MD: Diferença média; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. O conjunto da evidência foi penalizado em um nível devido a ausência da descrição do processo de randomização, e cegamento dos avaliadores e pacientes dos estudos: Abd-Elsalam et al., 2022; Ader et al., 2022; Ali et al., 2022; Mahajan et al., 2021; e Pan et al., 2021.



- b. A Meta-análise dos estudos incluídos apresenta um $I^2 = 72\%$.
- c. O conjunto de evidências foi penalizado devido à divergência de direção das estimativas pontuais dos estudos.
- d. O conjunto de evidências foi penalizado devido ao amplo intervalo de confiança.
- e. O conjunto da evidência foi penalizado em um nível devido processo de randomização, e cegamento dos avaliadores e pacientes dos estudos: Abd-Elsalam et al., 2022; Ali et al., 2022; e Mahajan et al., 2021.
- f. A Meta-análise dos estudos incluídos apresenta um $I^2 = 91\%$.
- g. O conjunto de evidências foi penalizado pela não sobreposição do intervalo de confiança dos estudos.
- h. Ader et al., 2022 e Pan et al., 2021 não publicaram o tempo de internação dos pacientes.
- i. O conjunto da evidência foi penalizado em um nível devido a ausência da descrição do processo de randomização, análise por protocolo e cegamento dos avaliadores e pacientes dos estudos: Abd-Elsalam et al., 2022; Ader et al., 2022; Mahajan et al., 2021; e Spinner et al., 2020.
- j. A Meta-análise dos estudos incluídos apresenta um $I^2 = 57\%$.
- k. O conjunto da evidência foi penalizado em um nível devido a ausência da descrição do processo de randomização, análise por protocolo e cegamento dos avaliadores e pacientes dos estudos: Abd-Elsalam et al., 2022; Ader et al., 2022; e Spinner et al., 2020.
- l. A Meta-análise dos estudos incluídos apresenta um $I^2 = 80\%$.

Os estudos Abd-Elsalam et al., 2021 e Mahajan et al., 2021 apresentam os resultados de maneira descritiva.

Referências:

- Abd-Elsalam S et al. Remdesivir Efficacy in COVID-19 Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Am J Trop Med Hyg.* 2021 Sep 10;106(3):886-890. doi: 10.4269/ajtmh.21-0606.
- ACTT-1 Study Group. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
- Canadian Treatments for COVID-19 (CATCO) group, Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada (AMMI) Clinical Research Network and the Canadian Critical Care Trials Group. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2022 Feb 22;194(7):E242-E251. doi: 10.1503/cmaj.211698.
- DisCoVeRy Study Group. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2022 Feb;22(2):209-221. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0.
- Mahajan L, Singh AP, Gifty. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. *Indian J Anaesth.* 2021 Mar;65(Suppl 1):S41-S46. doi: 10.4103/ija.IJA_149_21.
- Spinner CD et al; 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 Sep 15;324(11):1048-1057. doi: 10.1001/jama.2020.16349.
- 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 May 21;399(10339):1941-1953. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00519-0.
- Wang Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020 May 16;395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.

Fonte: elaboração própria.

QUESTÃO 13. DEVEMOS UTILIZAR TOCILIZUMABE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

Recomendação 13.1 – Devido à ausência de evidências de uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que não estão em uso de oxigênio suplementar, não é possível realizar uma recomendação para esta população (sem recomendação).

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

Recomendação 13.3 – Sugerimos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estão em uso de oxigênio em alto fluxo ou ventilação não invasiva (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

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

Nota: Esta recomendação foi alterada.

Métodos e resultados da busca:

Para o desenvolvimento desta recomendação, as diretrizes que avaliaram o uso hospitalar de tocilizumabe em pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19 foram revisadas. Adicionalmente, foram avaliadas e utilizadas as referências apresentadas no Relatório de Recomendação nº 765 da Conitec para síntese de evidência.⁸⁸ Conforme consta no respectivo relatório, a seleção das evidências clínicas foi conduzida a partir de uma revisão sistemática da literatura (RS) de ECRs e revisões sistemáticas com meta-análises que avaliaram os efeitos do tocilizumabe como monoterapia ou associado aos cuidados usuais - definidos como “terapia padrão” - no tratamento de pacientes adultos com COVID-19 hospitalizados, independente da gravidade da doença.

A busca da literatura foi realizada nas bases de dados *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE até 24 de maio de 2022. Após a exclusão das duplicadas, um total de 2.052 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, e desta seleção, 84 foram lidas na íntegra. Destas, 26 artigos foram excluídos por não cumprirem com os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Nenhum estudo foi encontrado por busca manual, permanecendo para análise um total de 58 registros. Para a síntese da evidência abaixo, foram consideradas e incluídas 15 publicações de

15 ECRs (BACC-Bay, ChiCTR, COVINTOC, CORIMUNO-19, CORIMUNOTOCI 1, CORIMUNOTOCIDEX, COV-AID, COVACTA, COVIDSTORM, EMPACTA, RECOVERY, REMAP, Rutgers et al., 2021, Salvarani et al., 2020 e TOCIBRAS) que apresentaram os desfechos de óbito em 28 dias e eventos adversos (EA) gerais e graves⁸⁹⁻¹⁰⁴.

Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes nacionais e internacionais avaliadas previamente foram revisitadas. As recomendações contidas em cada documento e o seu status atual são apresentadas no Quadro R:



Quadro R. Diretrizes de recomendação clínica para o uso de tocilizumabe no manejo hospitalar de pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19.

Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
Australian taskforce	Consider using tocilizumab for the treatment of COVID-19 in adults who require supplemental oxygen, particularly where there is evidence of systemic inflammation. (Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)	Consider using tocilizumab for the treatment of COVID-19 in adults who require supplemental oxygen, particularly where there is evidence of systemic inflammation. (Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 07 de junho 2022.
IDSA	Among hospitalized adults with progressive severe* or critical** COVID-19 who have elevated markers of systemic inflammation, the IDSA guideline panel suggests tocilizumab in addition to standard of care (i.e., steroids) rather than standard of care alone. (Conditional recommendation, low certainty of evidence)	Among hospitalized adults with progressive severe* or critical** COVID-19 who have elevated markers of systemic inflammation, the IDSA guideline panel suggests tocilizumab in addition to standard of care (i.e., steroids) rather than standard of care alone. (Conditional recommendation, low certainty of evidence)	Não alterada. Publicação da diretriz: 27 de maio de 2022.
Diretrizes Brasileiras	Sugerimos não utilizar tocilizumabe de rotina no tratamento da COVID-19. (Recomendação fraca, certeza de evidência muito baixa)	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) Sugerimos não utilizar tocilizumabe em pacientes em ventilação mecânica (recomendação condicional, certeza da evidência moderada)	Alterada. Publicação da diretriz: Março de 2022.



Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
NICE	<p>Offer tocilizumab to adults in hospital with COVID-19 if all of the following apply:</p> <ul style="list-style-type: none"> - they are having or have completed a course of corticosteroids such as dexamethasone, unless they cannot have corticosteroids - they have not had another interleukin-6 inhibitor during this admission - there is no evidence of a bacterial or viral infection (other than SARS-CoV-2) that might be worsened by tocilizumab. <p>And they either:</p> <ul style="list-style-type: none"> - need supplemental oxygen and have a C-reactive protein level of 75 mg/litre or more, or - are within 48 hours of starting high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation. <p>(Strong recommendation, moderate certainty of evidence)</p>	<p>Offer tocilizumab to adults in hospital with COVID-19 if all the following apply:</p> <ul style="list-style-type: none"> - they are having or have completed a course of corticosteroids such as dexamethasone, unless they cannot have corticosteroids; - they have not had another interleukin-6 inhibitor during this admission; - there is no evidence of a bacterial or viral infection (other than SARS-CoV-2) that might be worsened by tocilizumab; <p>And they:</p> <ul style="list-style-type: none"> - need supplemental oxygen and have a C-reactive protein level of 75 mg/litre or more, or - are within 48 hours of starting high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive ventilation or invasive mechanical ventilation. <p>(Strong recommendation, moderate certainty of evidence)</p>	<p>Não alterada.</p> <p>Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.</p>
CCM	Não avaliada.	Não avaliada.	<p>Não alterada.</p> <p>Publicação da diretriz: março de 2021.</p>
WHO	Não avaliada.	We recommend treatment with tocilizumab. (Strong recommendation, moderate to high certainty of evidence)	<p>Adicionada.</p> <p>Publicação da diretriz: 22 de abril de 2022.</p>
NIH	Revisada a tecnologia, sem elaborar uma recomendação formal.	For hospitalized patients who require supplemental oxygen: on dexamethasone and who have rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation, add a second immunomodulatory drug (e.g., tocilizumab or baricitinib) (CIIa).	<p>Adicionada.</p> <p>Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.</p>



Diretrizes	2021	2022	Status Data da última versão / Revisão consultada
	For hospitalized patients with COVID-19 who require delivery of oxygen through a high-flow device or noninvasive ventilation but not invasive mechanical ventilation for extracorporeal membrane oxygenation: who were recently hospitalized and who have rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation, add tocilizumab to one of the two options (Dexamethasone; Dexamethasone plus remdesivir) (BIIa).	For hospitalized patients who require oxygen through a high-flow device or noninvasive ventilation: who have rapidly increasing oxygen needs and have increased markers of inflammation, add either baricitinib (BIIa) or tocilizumab (BIIa) (drugs are listed alphabetically) to 1 of the options: Dexamethasone; Dexamethasone plus remdesivir.	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	Não avaliada.	For hospitalized patients who require mecanic ventilation or ECMO, who are within 24 hours of admission to the ICU: dexamethasone plus IV tocilizumab (BIIa) .	
European Respiratory Society	The panel suggests offering IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody therapy to hospitalised patients with COVID-19 requiring oxygen or ventilatory support. (conditional recommendation, low quality of evidence)	The panel recommends to offer IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody therapy to hospitalised patients with COVID-19 requiring oxygen or non-invasive ventilatory support in addition to systemic corticosteroids (Strong recommendation, high quality of evidence)	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
	The panel suggests NOT to offer IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody therapy to patients not requiring supplementary oxygen. (conditional recommendation, low quality of evidence)	The panel suggests not to offer IL-6 receptor antagonist monoclonal antibody therapy to patients not requiring supplementary oxygen (conditional recommendation, high quality of evidence)	Alterada. Publicação da diretriz: 31 de maio de 2022.
EULAR	COVID-19An evolving RCT landscape cannot yet allow formal recommendation of the routine use of tocilizumab in patients with COVID-19 requiring oxygen therapy, non-invasive or invasive ventilation (LoE 2).	COVID-19 In patients with COVID-19 requiring supplemental oxygen, non-invasive or mechanical ventilation combination of glucocorticoids and tocilizumab should be considered since it reduces disease progression and mortality (LoE 2). More data are needed to fully appreciate the effect of other IL-6R inhibitors (LoE 2/3).	Alterada. Publicação da diretriz: janeiro de 2022.

Fonte: elaboração própria.

Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, foram discutidas as recomendações prévias de diretrizes internacionais (Quadro R) e as evidências identificadas na revisão sistemática realizada pelo Relatório de Recomendação nº 765 da Conitec.⁸⁸

Quatorze estudos avaliaram a efetividade e dez estudos avaliaram a segurança do tratamento com tocilizumabe em pacientes hospitalizados.⁸⁹⁻¹⁰⁴ Houve diferença na mortalidade em 28 dias (RR 0,88; IC 95% 0,81 a 0,95; Figura X) em pessoas tratadas com tocilizumabe em comparação ao grupo tratamento padrão.⁹⁰⁻¹⁰⁴ Não houve diferença para evento adverso (RR 1,03, IC 95% 0,93 a 1,14; Figura Z) e evento adverso grave (RR 0,87, IC 95% 0,76 a 1,00; Figura AA).^{89-92,94,96,97} Tais estudos englobam, principalmente, os pacientes em uso de O₂ baixo fluxo e O₂ alto fluxo ou VNI.

Quando avaliados os pacientes hospitalizados com COVID-19 conforme o uso de O₂ basal, somente o estudo RECOVERY permitiu as análises de subgrupo.¹⁰⁴ Desta forma, foi identificada uma redução na mortalidade para os pacientes em uso de O₂ em baixo fluxo (RR 0,84; IC95% 0,70 a 1,00) e em uso de O₂ em alto fluxo ou VNI (RR 0,90; IC95% 0,80 a 1,01) com intervalo de confiança limítrofe. Para pacientes em uso de VMI ou ECMO há uma imprecisão muito grave, sugerindo tanto benefício quanto risco (RR 0,96; IC95% 0,82 a 1,14; Figura Y; Tabelas T, U e V).¹⁰⁴

Justificativa para a recomendação:

O painel entende que há benefício com o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19, em uso de oxigênio suplementar, que não estão em ventilação mecânica invasiva ou ECMO.^{98,104}

Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- Até o presente momento, os estudos não mostraram benefício explícito para pacientes sem uso de oxigênio ou em uso de VMI/ECMO;¹⁰⁴
- 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 que simultaneamente

também tenham outras infecções graves ativas. Deve ser utilizado com cautela em pacientes imunossuprimidos. O medicamento não deve ser utilizado em pacientes com neutropenia (<1.000 células/ mm^3), plaquetopenia (<50.000 células/ mm^3) ou níveis de transaminases dez vezes acima do limite superior da normalidade;

- O tocilizumabe deverá ser utilizado na dose de 8 mg/kg, em dose única, IV, respeitando a dose máxima de 800 mg.
- Caso não ocorra melhora em 12 a 24 horas, utilizar segunda dose. Doses superiores a 800 mg por infusão não são recomendadas em pacientes com COVID-19. Caso seja utilizada, deverá sempre ser acompanhado de corticosteroides, sendo dexametasona 6 mg, IV ou VO, o regime recomendado.
- Baricitinibe e tocilizumabe apresentam efetividade semelhante na população em CNAF ou VNI e podem ser utilizados conforme critério de escolha de cada instituição de saúde.
- Não deve ser associado ao uso de baricitinibe.
- Caso seja utilizado, deverá sempre ser acompanhado de corticosteroides, sendo o regime recomendado dexametasona 6 mg IV ou VO;¹⁰⁴
- A bula do fabricante informa que não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. No entanto, em pacientes com clearance de creatinina (ClCr) abaixo de 30 mL/minuto, a depuração do fármaco pode ser prejudicada devido ao seu peso molecular, o que requer maior vigilância sobre os potenciais efeitos adversos.
- Em pacientes obesos, a dose máxima de 800 mg atingiu área sob a curva (AUC) alvo e a concentração mínima em todos os estratos de peso, incluindo o mais alto (160 kg). No entanto, mais pesquisas são necessárias para avaliar se doses mais altas são necessárias em pacientes com peso superior a 160 kg¹⁰⁵.
- Deve ser avaliada a relação risco-benefício do seu uso, em especial, em pacientes em uso de oxigênio de baixo fluxo, no qual o benefício absoluto pode ser limitado e os riscos podem sobrepor aos benefícios.

Meta-análise (gráficos de floresta):

Figura X. Meta-análise avaliando mortalidade em 28 dias em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar que fizeram uso de tocilizumabe em comparação ao controle.

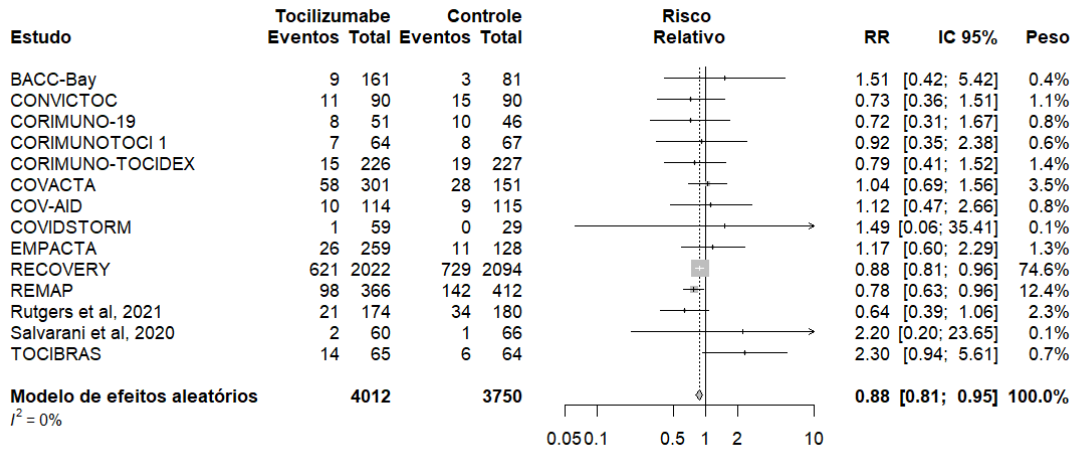


Figura Y. Meta-análise avaliando mortalidade em 28 dias em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de tocilizumabe em comparação ao controle, de acordo com a necessidade de suplementação de O₂ basal.

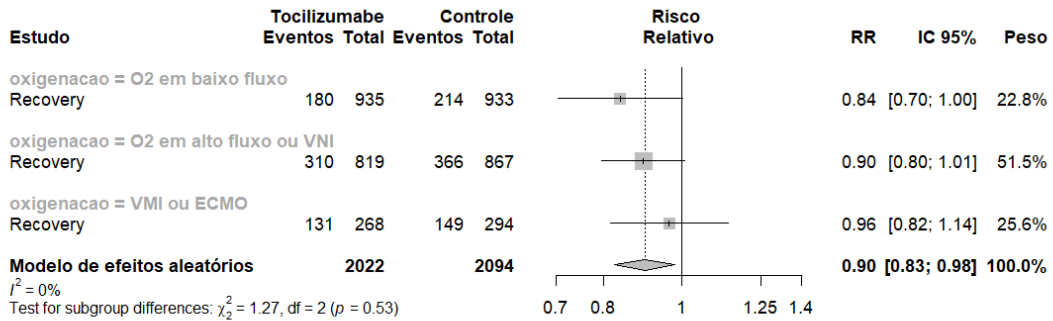


Figura Z. Meta-análise avaliando eventos adversos em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de tocilizumabe em comparação ao controle.

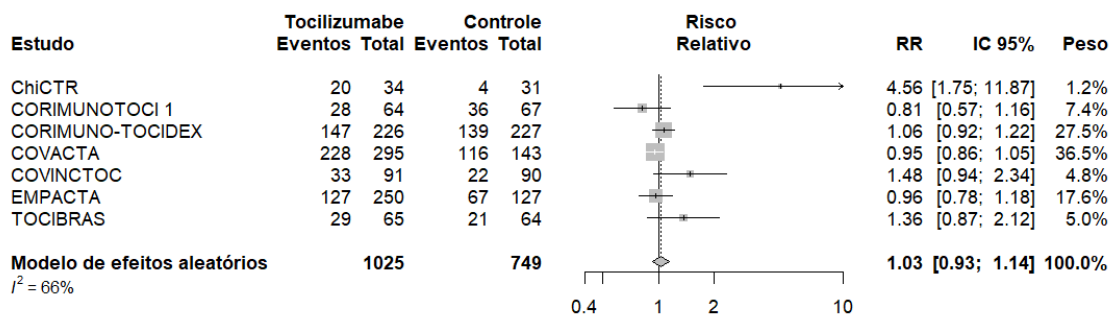
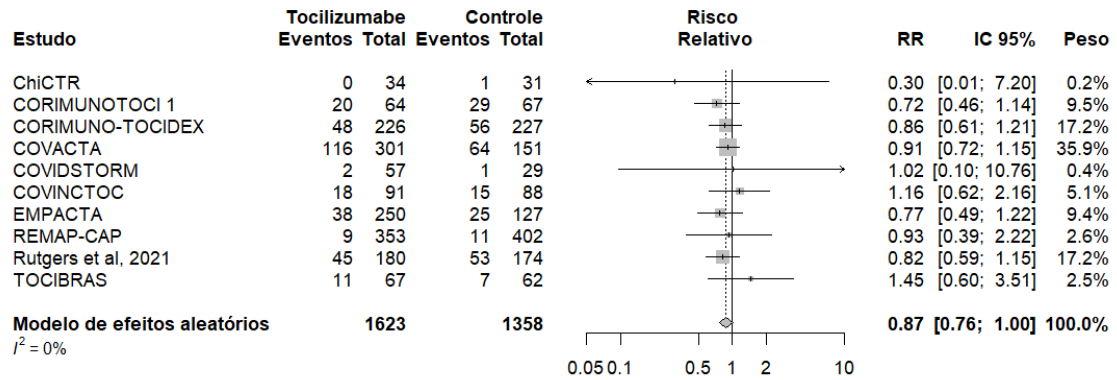


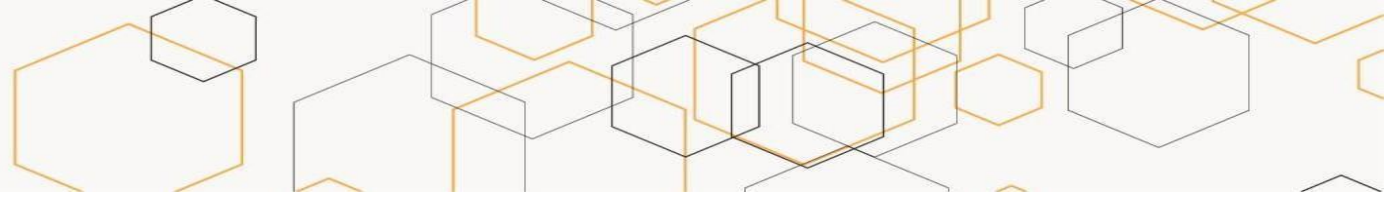


Figura AA. Meta-análise avaliando eventos adversos grave em pacientes com COVID-19, em tratamento hospitalar, que fizeram uso de tocilizumabe em comparação ao controle.



Perfil de evidências:

Os perfis de evidências conforme o sistema GRADE para o tratamento hospitalar de pacientes com COVID-19 fazendo uso de tocilizumabe estão indicados nas Tabelas T, U, V e W.


Tabela T: Perfil de evidências - Devemos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19, que fazem uso de O₂ em baixo fluxo?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com PBO	Com Tocilizumabe		Risco com PBO	Diferença de risco com Tocilizumabe
Mortalidade (28 dias)											
1868 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	214/933 (22.9%)	180/935 (19.3%)	RR 0.84 (0.70 para 1.00)	229 por 1.000	37 menos por 1.000 (de 69 menos para 0 menos)

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Intervalo de confiança da diferença absoluta do risco engloba tanto um benefício quanto um efeito nulo no uso da intervenção (considerando uma diferença mínima do risco de 2%).

Referências:

Abani O, and RECOVERY study group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021; 397, 1637–1645. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00676-0.

Fonte: elaboração própria.



Tabela U: Perfil de evidências - Devemos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19, que fazem uso de O₂ em alto fluxo ou ventilação não invasiva?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com PBO	Com Tocilizumabe		Risco com PBO	Diferença de risco com Tocilizumabe
Mortalidade (28 dias)											
1686 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	366/867 (42.2%)	310/819 (37.9%)	RR 0.90 (0.80 para 1.01)	422 por 1.000	42 menos por 1.000 (de 84 menos para 4 mais)

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Intervalo de confiança da diferença absoluta do risco engloba tanto um benefício quanto uma possibilidade de risco no uso da intervenção (considerando uma diferença mínima do risco de 2%).

Referências:

Abani O, and RECOVERY study group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021; 397, 1637–1645. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00676-0. Fonte: Relatório de Recomendação nº 765 da Conitec (2022).

Fonte: elaboração própria.

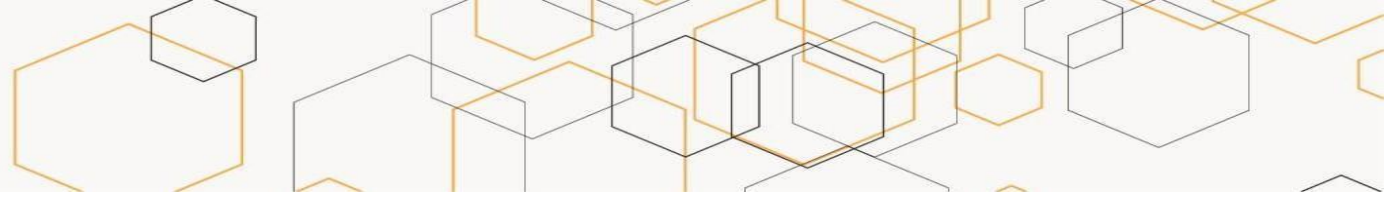


Tabela V: Perfil de evidências - Devemos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19, que fazem uso de O2 em ventilação mecânica ou ECMO?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (IC 95%)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com PBO	Com Tocilizumabe		Risco com PBO	Diferença de risco com Tocilizumabe
Mortalidade (28 dias)											
562 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	nenhum	⊕⊕○○ Baixa	149/294 (50.7%)	131/268 (48.9%)	RR 0.96 (0.82 para 1.14)	507 por 1.000	20 menos por 1.000 (de 91 menos para 71 mais)

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

a. Intervalo de confiança da diferença absoluta do risco engloba tanto um benefício quanto um risco no uso da intervenção (considerando uma diferença mínima do risco de 2%).

Referências:

Abani O, and RECOVERY study group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021; 397, 1637–1645. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00676-0. Fonte: Relatório de Recomendação nº 765 da Conitec (2022).

Fonte: elaboração própria.

Tabela W: Perfil de evidências - Tocilizumabe é seguro em pacientes hospitalizados com COVID-19?

Certeza da evidência							Sumário de Resultados				
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Certeza da evidência geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais	
							Com controle	Com Tocilizumabe		Risco com controle	Diferença de risco com Tocilizumabe
Evento adverso											
1774 (7 ECRs)	grave ^a	não grave ^b	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	405/749 (54.1%)	612/1025 (59.7%)	RR 1.33 (0.93 para 1.14)	541 por 1.000	178 mais por 1.000 (de 38 menos para 76 mais)
Evento adverso grave											
2981 (10 ECRs)	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	262/1358 (19.3%)	307/1623 (18.9%)	RR 0.87 (0.76 para 1.00)	193 por 1.000	25 menos por 1.000 (de 46 menos para 0 menos)

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; IC: Intervalo de confiança; PBO: placebo; RR: Risco relativo.

Explicações:

Resultados avaliados na amostra geral, pois não estavam disponíveis dentro dos subgrupos na maioria dos estudos.

a. Preocupação em relação à influência da falta de cegamento dos avaliadores em alguns estudos na avaliação do desfecho.

b. Apesar do estudo ChiCTR não se sobrepõe a alguns estudos, o mesmo possui um baixo impacto na meta-análise (1,2%).

Referências:

Abani O, and RECOVERY study group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021; 397, 1637–1645.

Broman N, et al, 2022. Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM—a prospective, randomized, single-centre, open-label study. *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28, 844–851.

Gordon C, and REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with COVID-19 – Preliminary report. 2021. 2021.01.07.21249390.

Hermine O, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. *JAMA Internal Medicine*. 2021; 181, 32.

Hermine O, et al. Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: A randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group. *eClinicalMedicine* 2022; 46, 101362.

Rosas IO, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe COVID-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021; 384, 1503–1516.

Rutgers A, et al. Timely administration of tocilizumab improves outcome of hospitalized COVID-19 patients. *PLOS ONE*. 2022; 17, e0271807.

Salama C, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021; 384, 20–30.

Soin AS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021; 9, 511–521.

Veiga VC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021; n84.

Wang D, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med*. 2021; 15, 486–494.

Fonte: elaboração própria.

7. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

1. Anticoagulantes

P: pacientes hospitalizados com COVID-19;

I: anticoagulantes;

C: cuidados usuais;

O: mortalidade, eventos trombóticos, hemorragia grave, desfecho composto, e dias livres de suporte orgânico.

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

Busca estruturada - PubMed (data de realização da busca: 09 de junho de 2022)		Resultados
#1	("COVID-19"[Mesh] OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	262.740
#2	("Anticoagulants"[Mesh]) OR "Anticoagulants" OR "Anticoagulation Agents" OR "Agents, Anticoagulation" OR "Anticoagulant Agents" OR "Agents, Anticoagulant" OR "Anticoagulant Drugs" OR "Drugs, Anticoagulant" OR "Anticoagulant" OR "Indirect Thrombin Inhibitors" OR "Inhibitors, Indirect Thrombin" OR "Thrombin Inhibitors, Indirect" OR ("Rivaroxaban"[Mesh]) OR "Rivaroxaban" OR "5-chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)thiophene-2-carboxamide" OR "Xarelto" OR "BAY 59-7939" OR "BAY 59 7939" OR "BAY 597939" OR ("Heparin"[Mesh]) OR "Heparin" OR "Unfractionated Heparin" OR "Heparin, Unfractionated" OR "Heparinic Acid" OR "Liquaemin" OR "Sodium Heparin" OR "Heparin, Sodium" OR "Heparin Sodium" OR "alpha-Heparin" OR "alpha Heparin" OR ("Warfarin"[Mesh]) OR "Warfarin" OR "4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-2H-1-benzopyran-2-one" OR "Apo-Warfarin" OR "Aldocumar" OR "Gen-Warfarin" OR "Warfant" OR "Coumadin" OR "Marevan" OR "Warfarin Potassium" OR	309.437

Busca estruturada - PubMed (data de realização da busca: 09 de junho de 2022)		Resultados
	"Potassium, Warfarin" OR "Warfarin Sodium" OR "Sodium, Warfarin" OR "Coumadine" OR "Tedicumar" OR ("Enoxaparin"[Mesh]) OR "Enoxaparin" OR "Enoxaparine" OR "PK-10,169" OR "PK 10,169" OR "PK10,169" OR "PK-10169" OR "PK 10169" OR "PK10169" OR "EMT-967" OR "EMT 967" OR "EMT967" OR "Lovenox" OR "Clexane" OR "EMT- 966" OR "EMT 966" OR "EMT966" OR ("Dabigatran"[Mesh]) OR "Dabigatran" OR "N-((2-(((4- (aminoiminomethyl)phenyl)amino)methyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5- yl)carbonyl)-N-2-pyridinyl-beta-alanine" OR "BIBR 1048" OR "Pradaxa" OR "Dabigatran Etxilate" OR "Etxilate, Dabigatran" OR "Dabigatran Etxilate Mesylate" OR "Etxilate Mesylate, Dabigatran" OR "Mesylate, Dabigatran Etxilate" OR ("Fondaparinux"[Mesh]) OR "Fondaparinux" OR "Fondaparinux Sodium" OR "Quixidar" OR "Arixtra" OR ("edoxaban" [Supplementary Concept]) OR "edoxaban" OR ("Factor Xa Inhibitors" [Pharmacological Action]) OR "Factor Xa Inhibitors" OR ("apixaban" [Supplementary Concept]) OR "apixaban" OR "Eliquis" OR "BMS 562247" OR "BMS562247" OR "BMS-562247"	
#3	(Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	7,975.628
#4	#1 AND #2 AND #3 Filters: from 2021/10/1	357

2. Baricitinibe

P: pacientes hospitalizados com COVID-19;

I: baricitinibe;

C: cuidados usuais;

O: mortalidade, alta hospitalar, tempo até a alta, tempo de recuperação, necessidade de ventilação mecânica ou óbito, e eventos adversos gerais e graves.

Quadro T. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre baricitinibe.

Busca estruturada - PubMed (data de realização da busca: 21 de junho de 2022)		Resultados
#1	("COVID-19"[Mesh]) OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	266.642
#2	("baricitinib" [Supplementary Concept]) OR baricitinib	894
#3	(Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	7,975.628
#4	#1 AND #2 AND #3	121
Busca estruturada - MedRxiv (data de realização da busca: 21 de junho de 2022)		
	("SARS CoV" OR "SARS CoV 2" OR "COVID-19") AND ("baricitinib")	125

3. Casirivimabe + imdevimabe

P: pacientes hospitalizados com COVID-19

I: casirivimabe + imdevimabe

C: cuidados usuais

O: mortalidade, alta hospitalar, tempo até a alta, necessidade de ventilação mecânica, e eventos adversos gerais e graves.

Quadro U. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre casirivimabe + imdevimabe.

Busca estruturada - PubMed (data de realização da busca: 21 de junho de 2022)		Resultados
#1	("COVID-19"[Mesh]) OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	264.642
#2	("casirivimab and imdevimab drug combination" [Supplementary Concept]) OR "casirivimab and imdevimab drug combination" OR "casirivimab-imdevimab" OR "casirivimab plus imdevimab" OR "casirivimab, imdevimab drug combination" OR "casirivimab and imdevimab" OR "REGN-COV" OR "REGN-COV2" OR "REGN-COV-2" OR "REGN10987 and REGN10933 mixture"	180
#3	(Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	7,975.628
#4	#1 AND #2 AND #3	65
#5	#4 Filters: from 2021/6/1	50

4. Rendesivir

P: pacientes hospitalizados com COVID-19

I: rendesivir

C: cuidados usuais

O: mortalidade, tempo até a alta, necessidade de ventilação mecânica, e eventos adversos gerais e graves.

Quadro V. Bases de dados, estratégias, datas e resultados das buscas adicionais realizadas para localização das evidências sobre remdesivir.

Busca estruturada - PubMed (data de realização da busca: 14 de junho de 2022)		Resultados
#1	("COVID-19"[Mesh]) OR "COVID 19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "Disease, COVID-19 Virus" OR "Virus Disease, COVID-19" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "Infection, COVID-19 Virus" OR "Virus Infection, COVID-19" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Infection, 2019-nCoV" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "Disease, 2019-nCoV" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "Disease 2019, Coronavirus" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "Infection, SARS-CoV-2" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics" OR "Pandemic, COVID-19" OR ("SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "SARS-CoV-2"	264.642
#2	("remdesivir" [Supplementary Concept]) OR remdesivir	2.860
#3	(Randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])	7,975.628
#4	#1 AND #2 AND #3	944
#5	#4 Filters: from 2021/6/14	389

REFERÊNCIAS

1. Akl EA, Morgan RL, Rooney AA, et al. Developing trustworthy recommendations as part of an urgent response (1-2 weeks): a GRADE concept paper. *J Clin Epidemiol* 2021;129:1-11. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.09.037
2. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 2017;81:101-10. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.09.009
3. World Health Organization - WHO. Therapeutics and COVID-19 2022 [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.5> accessed 10 de junho de 2022 2022.
4. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Caring for people with COVID-19 - Supporting Australia's healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines 2022 [Available from: <https://covid19evidence.net.au/#living-guidelines> accessed 10 de junho de 2022.
5. Bhimraj A MR, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 2022 [Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> accessed maio de 2022 2022.
6. Falavigna M, Stein C, Amaral J, 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 Vasculare, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Revista Brasileira de terapia intensiva* 2022;34(1):1-12. doi: 10.5935/0103-507X.20220001-pt
7. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations> accessed 10 de junho de 2022 2022.
8. National Institutes of Health - NIH. COVID-19 Treatment Guidelines 2022 [Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/> accessed 10 de junho de 2022 2022.
9. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Critical Care Medicine* 2021;49(3):e219-e34. doi: 10.1097/ccm.0000000000004899
10. Roche N, Crichton ML, Goeminne PC, et al. Update June 2022: management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *European Respiratory Journal* 2022;60(2):2200803. doi: 10.1183/13993003.00803-2022
11. Cuker A, Tseng EK, Schunemann HJ, 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. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007940
12. Alunno A, Najm A, Machado PM, 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221366 [published Online First: 20211007]
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 Capítulo 2: Tratamento medicamentoso. .

14. COVID-19 Recommendations - RecMap 2021 [Available from: <https://covid19.recmap.org> accessed 10 de maio de 2021 2021.
15. Lotfi T, Stevens A, Akl EA, et al. Getting trustworthy guidelines into the hands of decision-makers and supporting their consideration of contextual factors for implementation globally: recommendation mapping of COVID-19 guidelines. *J Clin Epidemiol* 2021 doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.034 [published Online First: 2021/04/10]
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf accessed 10 de maio de 2021.
17. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021;385(9):790-802. doi: 10.1056/nejmoa2105911
18. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021;385(9):777-89. doi: 10.1056/nejmoa2103417
19. Lemos ACB, Do Espírito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thrombosis Research* 2020;196:359-66. doi: 10.1016/j.thromres.2020.09.026
20. Perepu US, Chambers I, Wahab A, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2021;19(9):2225-34. doi: 10.1111/jth.15450
21. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA* 2021;325(16):1620. doi: 10.1001/jama.2021.4152
22. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ* 2021;n2400. doi: 10.1136/bmj.n2400
23. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Internal Medicine* 2021;181(12):1612. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.6203
24. Lopes RD, De Barros E Silva PGM, Furtado RHM, et al. 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. *The Lancet* 2021;397(10291):2253-63. doi: 10.1016/s0140-6736(21)01203-4
25. Morici N, Podda G, Birocchi S, et al. Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. *European Journal of Clinical Investigation* 2022;52(5) doi: 10.1111/eci.13735
26. Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, et al. Therapeutic versus Prophylactic Bemiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Thrombosis and Haemostasis* 2022;122(02):295-99. doi: 10.1055/a-1667-7534
27. Blondon M, Cereghetti S, Pugin J, et al. Therapeutic anticoagulation to prevent thrombosis, coagulopathy, and mortality in severe COVID-19: The Swiss COVID-HEP randomized clinical trial. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;6(4) doi: 10.1002/rth2.12712
28. Investigators I, Sadeghipour P, Talasaz AH, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the

- Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(16):1620-30. doi: 10.1001/jama.2021.4152 [published Online First: 2021/03/19]
29. Spyropoulos AC, Cohen SL, Gianos E, et al. 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. doi: 10.1002/rth2.12486
30. Spyropoulos AC, Anderson FA, Jr., FitzGerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140(3):706-14. doi: 10.1378/chest.10-1944 [published Online First: 2011/03/26]
31. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2010;8(11):2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x [published Online First: 2010/08/27]
32. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2020;26(12):1622-29. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016 [published Online First: 2020/07/28]
33. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med (N Y)* 2020;1(1):114-27.e3. doi: 10.1016/j.medj.2020.06.001 [published Online First: 06/05]
34. Ip A, Berry DA, Hansen E, et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients-An observational study. *PLoS One* 2020;15(8):e0237693-e93. doi: 10.1371/journal.pone.0237693
35. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, 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. doi: 10.1001/jama.2020.8630 [published Online First: 2020/05/12]
36. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. 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 (London, England)* 2020;396(10256):959-67. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31862-6 [published Online First: 2020/09/09]
37. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(21):2041-52. doi: 10.1056/NEJMoa2019014 [published Online First: 2020/07/25]
38. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, 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):384-84. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006 [published Online First: 03/30]
39. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv* 2020:2020.04.02.20047050. doi: 10.1101/2020.04.02.20047050
40. Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, et al. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Int J Cardiol* 2020;316:280-84. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.05.036 [published Online First: 05/19]
41. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Relatório de Recomendação: Baricitinibe para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva, 2022.
42. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994 [published Online First: 20201211]

43. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(12):1407-18. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00331-3 [published Online First: 20210901]
44. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10(4):327-36. doi: 10.1016/s2213-2600(22)00006-6 [published Online First: 20220203]
45. Group RC. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2022;400(10349):359-68. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6
46. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2022;399(10325):665-76. doi: 10.1016/s0140-6736(22)00163-5
47. Somersan-Karakaya S, Mylonakis E, Menon VP, et al. Casirivimab and imdevimab for the treatment of hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv* 2022:2021.11.05.21265656. doi: 10.1101/2021.11.05.21265656
48. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020:2020.07.15.20151852. doi: 10.1101/2020.07.15.20151852
49. Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;324(21):2165-76. doi: 10.1001/jama.2020.22240 [published Online First: 2020/11/10]
50. Chen J, Liu D, Liu L, et al. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. *Zhejiang da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Zhejiang University Medical sciences* 2020;49(2):215-19. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03 [published Online First: 2020/05/12]
51. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.03.22.20040758. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758
52. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *Bmj* 2020;369:m1849. doi: 10.1136/bmj.m1849 [published Online First: 2020/05/16]
53. Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv* 2020:2020.04.10.20060699. doi: 10.1101/2020.04.10.20060699
54. Devereux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. 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 network open* 2020;3(6):e2013136. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136 [published Online First: 2020/06/25]
55. Horby PW, Campbell M, Spata E, et al. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021:2021.05.18.21257267. doi: 10.1101/2021.05.18.21257267
56. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, 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. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001455
57. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease-19 (COVID-19): A European Respiratory Society living guideline. *European*

- Respiratory Journal* 2021;2100048. doi: 10.1183/13993003.00048-2021
58. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
59. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. 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. doi: 10.1001/jama.2020.17021
60. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-41. doi: 10.1001/jama.2020.17023
61. Furst DE, Saag KG. Glucocorticoid withdrawal (UpToDate) [Available from: https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-withdrawal?search=Comparison%20of%20systemic%20glucocorticoid%20preparations&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 accessed 14 de maio de 2021.
62. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). *medRxiv* 2020:2020.07.07.20145979. doi: 10.1101/2020.07.07.20145979
63. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, et al. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv* 2020:2020.10.26.20219345. doi: 10.1101/2020.10.26.20219345
64. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, et al. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest* 2021;159(1):85-92. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.009 [published Online First: 2020/10/17]
65. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* 2021;32:100720. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100720 [published Online First: 2021/01/27]
66. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2021;103:214-16. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.191 [published Online First: 2020/12/06]
67. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, et al. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. *IMC Journal of Medical Science* 2020;14(2):002.
68. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine* 2020;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184
69. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;382(19):1787-99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
70. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2020;396(10259):1345-52. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32013-4 [published Online First: 2020/10/09]
71. Li L, Zhang W, Hu Y, 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. doi: 10.1001/jama.2020.10044 [published Online First: 2020/06/04]
72. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.07.01.20139857. doi:

10.1101/2020.07.01.20139857

73. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *medRxiv* 2020:2020.11.02.20224303. doi: 10.1101/2020.11.02.20224303

74. Avendaño-Solà C, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.08.26.20182444. doi: 10.1101/2020.08.26.20182444

75. Libster R, Marc GP, Wappner D, et al. Prevention of severe COVID-19 in the elderly by early high-titer plasma. *medRxiv* 2020:2020.11.20.20234013. doi: 10.1101/2020.11.20.20234013

76. Horby PW, Estcourt L, Peto L, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021:2021.03.09.21252736. doi: 10.1101/2021.03.09.21252736

77. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc* 2020;95(9):1888-97. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.028 [published Online First: 07/19]

78. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(7):619-29. doi: 10.1056/NEJMoa2031304 [published Online First: 2020/11/25]

79. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *medRxiv* 2021:2021.03.12.21253373. doi: 10.1101/2021.03.12.21253373

80. Ali K, Azher T, Baqi M, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *Cmaj* 2022;194(7):E242-e51. doi: 10.1503/cmaj.211698 [published Online First: 20220119]

81. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2022;22(2):209-21. doi: 10.1016/s1473-3099(21)00485-0 [published Online First: 20210914]

82. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *The Lancet* 2022;399(10339):1941-53. doi: 10.1016/s0140-6736(22)00519-0

83. Abd-Elsalam S, Salama M, Soliman S, et al. Remdesivir Efficacy in COVID-19 Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Am J Trop Med Hyg* 2021;106(3):886-90. doi: 10.4269/ajtmh.21-0606 [published Online First: 20210910]

84. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 2020;395(10236):1569-78. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31022-9

85. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383(19):1813-26. doi: 10.1056/NEJMoa2007764 [published Online First: 20201008]

86. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. 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. doi: 10.1001/jama.2020.16349 [published Online First: 2020/08/22]

87. Mahajan L, Singh AP, Gifty. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. *Indian J Anaesth* 2021;65(Suppl 1):S41-s46. doi: 10.4103/ija.IJA_149_21 [published Online First: 20210320]

88. **BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Relatório de Recomendação: Tocilizumabe para tratamento de pacientes adultos com Covid-19 hospitalizados.**

89. Wang D, Fu B, Peng Z, et al. Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. *Front Med* 2021;15(3):486-94. doi:

- 10.1007/s11684-020-0824-3 [published Online First: 20210309]
90. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *Bmj* 2021;372:n84. doi: 10.1136/bmj.n84 [published Online First: 20210120]
91. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(5):511-21. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00081-3 [published Online First: 20210304]
92. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340 [published Online First: 20201217]
93. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(16):1503-16. doi: 10.1056/NEJMoa2028700 [published Online First: 20210225]
94. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in patients hospitalised with COVID-19 pneumonia: Efficacy, safety, viral clearance, and antibody response from a randomised controlled trial (COVACTA). *EClinicalMedicine* 2022;47:101409. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101409 [published Online First: 20220421]
95. Hermine O, Mariette X, Porcher R, et al. Effect of Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Adult Patients with COVID-19 Pneumonia: two Randomised Controlled Trials of the CORIMUNO-19 Collaborative Group. *Eur Respir J* 2022 doi: 10.1183/13993003.02523-2021 [published Online First: 20220203]
96. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021;181(1):32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
97. Hermine O, Mariette X, Porcher R, et al. Tocilizumab plus dexamethasone versus dexamethasone in patients with moderate-to-severe COVID-19 pneumonia: A randomised clinical trial from the CORIMUNO-19 study group. *EClinicalMedicine* 2022;46:101362. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101362 [published Online First: 20220325]
98. Gordon AC, Angus DC, Derde LPG. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. Reply. *N Engl J Med* 2021;385(12):1147-49. doi: 10.1056/NEJMc2108482 [published Online First: 20210818]
99. Declercq J, Van Damme KFA, De Leeuw E, et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(12):1427-38. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00377-5 [published Online First: 20211029]
100. Broman N, Feuth T, Vuorinen T, et al. Early administration of tocilizumab in hospitalized COVID-19 patients with elevated inflammatory markers; COVIDSTORM-a prospective, randomized, single-centre, open-label study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2022;28(6):844-51. doi: 10.1016/j.cmi.2022.02.027 [published Online First: 20220305]
101. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(24):2333-44. doi: 10.1056/NEJMoa2028836 [published Online First: 20201021]
102. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021;181(1):24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
103. Rutgers A, Westerweel PE, van der Holt B, et al. Timely administration of tocilizumab improves outcome of hospitalized COVID-19 patients. *PLoS One* 2022;17(8):e0271807. doi: 10.1371/journal.pone.0271807 [published Online First: 20220812]

104. Abani O AA, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2021;397(10285):1637-45. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00676-0 [published Online First: 2021/05/03]
105. Barletta JF, Erstad BL. Drug dosing in hospitalized obese patients with COVID-19. *Critical care (London, England)* 2022;26(1):60. doi: 10.1186/s13054-022-03941-1 [published Online First: 20220314]



Conitec

Comissão Nacional de Incorporação
de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

Relatório de Recomendação nº 798 (0031286476)

**DISQUE
SAÚDE
136**



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



**PÁTRIA AMADA
BRASIL**
GOVERNO FEDERAL

SEI 25000.165039/2022-16 / pg. 325

PORTARIA Nº 993, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2022

Prorroga a vigência do CEBAS da Associação Hospitalar Beneficente de Marau, com sede em Marau (RS), renovado por meio da Portaria SAES/MS nº 1.349, de 22 de novembro de 2019.

A Secretária de Atenção Especializada à Saúde - Substituta, no uso de suas atribuições,

Considerando o disposto no § 1º do art. 40 da Lei Complementar nº 187, de 16 de dezembro de 2021, que dispõe sobre a certificação das entidades beneficentes e regula os procedimentos referentes à imunidade de contribuições à seguridade social de que trata o § 7º do art. 195 da Constituição Federal; altera as Leis nos 5.172, de 25 de outubro de 1966 (Código Tributário Nacional), e 9.532, de 10 de dezembro de 1997; revoga a Lei nº 12.101, de 27 de novembro de 2009, e dispositivos das Leis nos 11.096, de 13 de janeiro de 2005, e 12.249, de 11 de junho de 2010;

Considerando a Portaria GM/MS nº 2.500, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre a elaboração, a proposição, a tramitação e a consolidação de atos normativos no âmbito do Ministério da Saúde;

Considerando a competência prevista no art. 142 da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, que consolida as normas sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde, a organização e o funcionamento do Sistema Único de Saúde; e

Considerando a Nota Técnica nº 244/2022-CGCER/DCEBAS/SAES/MS, constante do Processo nº 25000.183804/2019-84, que concluiu pelo atendimento dos requisitos constantes das legislações pertinentes, resolve:

Art. 1º Fica prorrogada a vigência do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social (CEBAS), da Associação Hospitalar Beneficente de Marau, CNPJ nº 88.417.787/0001-32, com sede em Marau (RS), renovado por meio da Portaria SAES/MS nº 1.349, de 22 de novembro de 2019, publicada no Diário Oficial a União (DOU) nº 228, de 26 de novembro de 2019, seção 1, página 56, em observância ao disposto no artigo 40, §1º, da Lei complementar nº 187/2021, de 16 de dezembro de 2021.

Parágrafo único. A Renovação terá validade pelo período de 06 de dezembro de 2019 a 31 de dezembro de 2023.

Art. 2º Fica a Entidade notificada para apresentar requerimento de renovação no decorrer dos 360 (trezentos e sessenta) dias que antecedem a data final de validade da certificação, nos termos do disposto no artigo 37, § 1º, da Lei Complementar nº 187/2021, de 16 de dezembro de 2021.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA

PORTARIA Nº 994, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2022

Prorroga a vigência do CEBAS da Santa Casa de Misericórdia de Itaguara, com sede em Itaguara (MG), renovado por meio da Portaria SAES/MS nº 249, de 25 de março de 2020.

A Secretária de Atenção Especializada à Saúde - Substituta, no uso de suas atribuições,

Considerando o disposto no § 1º do art. 40 da Lei Complementar nº 187, de 16 de dezembro de 2021, que dispõe sobre a certificação das entidades beneficentes e regula os procedimentos referentes à imunidade de contribuições à seguridade social de que trata o § 7º do art. 195 da Constituição Federal; altera as Leis nos 5.172, de 25 de outubro de 1966 (Código Tributário Nacional), e 9.532, de 10 de dezembro de 1997; revoga a Lei nº 12.101, de 27 de novembro de 2009, e dispositivos das Leis nos 11.096, de 13 de janeiro de 2005, e 12.249, de 11 de junho de 2010;

Considerando a Portaria GM/MS nº 2.500, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre a elaboração, a proposição, a tramitação e a consolidação de atos normativos no âmbito do Ministério da Saúde;

Considerando a competência prevista no art. 142 da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, que consolida as normas sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde, a organização e o funcionamento do Sistema Único de Saúde; e

Considerando a Nota Técnica nº 250/2022-CGCER/DCEBAS/SAES/MS, constante do Processo nº 25000.198650/2019-25, que concluiu pelo atendimento dos requisitos constantes das legislações pertinentes, resolve:

Art. 1º Fica prorrogada a vigência do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social (CEBAS), da Santa Casa de Misericórdia de Itaguara, CNPJ nº 20.878.294/0001-66, com sede em Itaguara (MG), renovado por meio da Portaria SAES/MS nº 249, de 25 de março de 2020, publicada no Diário Oficial a União (DOU) nº 60, de 27 de março de 2020, seção 1, página 92, em observância ao disposto no artigo 40, §1º, da Lei complementar nº 187/2021, de 16 de dezembro de 2021.

Parágrafo único. A Renovação terá validade pelo período de 16 de dezembro de 2019 a 31 de dezembro de 2023.

Art. 2º Fica a Entidade notificada para apresentar requerimento de renovação no decorrer dos 360 (trezentos e sessenta) dias que antecedem a data final de validade da certificação, nos termos do disposto no artigo 37, § 1º, da Lei Complementar nº 187/2021, de 16 de dezembro de 2021.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA

PORTARIA Nº 995, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2022

Prorroga a vigência do CEBAS do Instituto Paulista de Estudos e Pesquisas em Oftalmologia - IPEPO, com sede em São Paulo (SP), renovado por meio da Portaria SAS/MS nº 1.951, de 13 de dezembro de 2018.

A Secretária de Atenção Especializada à Saúde - Substituta, no uso de suas atribuições,

Considerando o disposto no § 1º do art. 40 da Lei Complementar nº 187, de 16 de dezembro de 2021, que dispõe sobre a certificação das entidades beneficentes e regula os procedimentos referentes à imunidade de contribuições à seguridade social de que trata o § 7º do art. 195 da Constituição Federal; altera as Leis nos 5.172, de 25 de outubro de 1966 (Código Tributário Nacional), e 9.532, de 10 de dezembro de 1997; revoga a Lei nº 12.101, de 27 de novembro de 2009, e dispositivos das Leis nos 11.096, de 13 de janeiro de 2005, e 12.249, de 11 de junho de 2010;

Considerando a Portaria GM/MS nº 2.500, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre a elaboração, a proposição, a tramitação e a consolidação de atos normativos no âmbito do Ministério da Saúde;

Considerando a competência prevista no art. 142 da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, que consolida as normas sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde, a organização e o funcionamento do Sistema Único de Saúde; e

Considerando a Nota Técnica nº 247/2022-CGCER/DCEBAS/SAES/MS, constante do Processo nº 25000.194172/2018-01, que concluiu pelo atendimento dos requisitos constantes das legislações pertinentes, resolve:

Art. 1º Fica prorrogada a vigência do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social (CEBAS), do Instituto Paulista de Estudos e Pesquisas em Oftalmologia - IPEPO, CNPJ nº 67.187.070/0001-71, com sede em São Paulo (SP), renovado por meio da Portaria SAS/MS nº 1.951, de 13 de dezembro de 2018, publicada no Diário Oficial a União (DOU) nº 246, de 24 de dezembro de 2018, seção 1, página 128, em observância ao disposto no artigo 40, §1º, da Lei complementar nº 187/2021, de 16 de dezembro de 2021.

Parágrafo único. A Renovação terá validade pelo período de 14 de março de 2019 a 31 de dezembro de 2023.

Art. 2º Fica a Entidade notificada para apresentar requerimento de renovação no decorrer dos 360 (trezentos e sessenta) dias que antecedem a data final de validade da certificação, nos termos do disposto no artigo 37, § 1º, da Lei Complementar nº 187/2021, de 16 de dezembro de 2021.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA

PORTARIA Nº 996, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2022

Indefere a Concessão do CEBAS da Rede de Combate ao Câncer Regional de Astorga - PR, com sede em Astorga (PR).

A Secretária de Atenção Especializada à Saúde - Substituta, no uso de suas atribuições,

Considerando a Lei Complementar nº 187, de 16 de dezembro de 2021, que dispõe sobre a certificação das entidades beneficentes de assistência social e em seu § 2º do artigo 40, determina aos requerimentos de concessão ou de renovação de certificação, pendentes de decisão na data de publicação desta Lei Complementar, aplicar as regras e as condições vigentes à época de seu protocolo;

Considerando a Portaria GM/MS nº 2.500, de 28 de setembro de 2017, que dispõe sobre a elaboração, a proposição, a tramitação e a consolidação de atos normativos no âmbito do Ministério da Saúde;

Considerando a competência prevista no art. 142 da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, que consolida as normas sobre os direitos e deveres dos usuários da saúde, a organização e o funcionamento do Sistema Único de Saúde; e

Considerando o Parecer Técnico nº 468/2022 - CGCER/DCEBAS/SAES/MS, constante do Processo nº 71000.057429/2022-31, que concluiu pelo não atendimento dos requisitos constantes nas legislações pertinentes, resolve:

Art. 1º Fica indeferida a Concessão do Certificado de Entidade Beneficente de Assistência Social (CEBAS), da Rede de Combate ao Câncer Regional de Astorga - PR, CNPJ nº 05.777.789/0001-05, com sede em Astorga (PR).

Art. 2º A instituição requerente fica notificada para, caso queira, apresentar recurso administrativo no prazo de 30 (trinta) dias a contar da data da presente publicação, conforme legislação pertinente.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE**PORTARIA SCTIE/MS Nº 180, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2022**

Torna pública a decisão de atualizar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 - Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso.

Ref.: 25000.068591/2021-86, 0031053658.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, resolve:

Art. 1º Ficam atualizadas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 - Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

PORTARIA SCTIE/MS Nº 181, DE 28 DE DEZEMBRO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU da Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização.

Ref.: 25000.133266/2022-82, 0031059256.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde SUS, a Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19, condicionada ao preço do contrato do Ministério da Saúde vigente e à reavaliação da matéria após fixação de preço pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), nos termos do Parecer nº 00916/2022/CONJUR-MS/CGU/AGU da Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), em até 12 meses da disponibilização.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Gabinete do Diretor-Presidente

OFÍCIO Nº 1794/2022/SEI/GADIP/ANVISA

Ao Senhor
Paulo Tiago Almeida Miranda
Assessor Especial para Assuntos Parlamentares
Ministério da Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, 5º andar, Sala 536
70.058-900 – Brasília /DF

Assunto: Encaminha posicionamento da Agência Nacional de Vigilância Sanitária referente ao Requerimento de Informação nº 727/2022.

Referência: Processo nº 25351.934569/2022-35

Senhor Assessor Especial para Assuntos Parlamentares,

1. Em atenção ao Ofício nº 2979/2022/ASPAR/GM/MS, referente ao Requerimento de Informação nº 727/2022, da Deputada Rejane Dias, que "Requer informações sobre a incorporação, pelo SUS, de novos tratamentos da covid-19", informamos que o processo de incorporação de medicamentos no SUS foge das competências desta Agência.
2. Criada pela [Lei nº 9.782, de 26 de janeiro 1999](#), a Anvisa é uma autarquia sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde, cuja missão é proteger e promover a saúde da população, mediante a intervenção nos riscos decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada e integrada no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).
3. Sua atuação é determinada pela [Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021](#), que aprova e promulga o Regimento Interno da Anvisa e dá outras providências. A RDC nº 585/2021 estabelece no art. 3º do Anexo I, os produtos e serviços submetidos à vigilância Sanitária.

Art. 3º Consideram-se produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária:

I - medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias;

II - alimentos, inclusive bebidas, águas envasadas, seus insumos, suas embalagens, aditivos alimentares, limites de contaminantes orgânicos, resíduos de agrotóxicos e de medicamentos veterinários;

III - cosméticos, produtos de higiene pessoal e perfumes;

IV - saneantes destinados à higienização, desinfecção ou desinfestação em ambientes domiciliares, hospitalares e coletivos;

V - conjuntos, reagentes e insumos destinados a diagnóstico;

VI - equipamentos e materiais médico-hospitalares, odontológicos, hemoterápicos e de diagnóstico laboratorial e por imagem;

VII - imunobiológicos e suas substâncias ativas, sangue e hemoderivados;

VIII - órgãos, tecidos humanos e veterinários para uso em transplantes ou reconstituições;

IX - radioisótopos para uso diagnóstico in vivo e radiofármacos e produtos radioativos utilizados em diagnóstico e terapia;

X - cigarros, cigarrilhas, charutos e qualquer outro produto fumígeno, derivado ou não do tabaco; e

XI - quaisquer produtos que envolvam a possibilidade de risco à saúde, obtidos por engenharia genética, por outro procedimento ou, ainda, submetidos a fontes de radiação.

Parágrafo único. São considerados serviços submetidos ao controle e à fiscalização sanitária pela Agência aqueles voltados para a atenção ambulatorial, seja de rotina ou de emergência, aqueles realizados em regime de internação, os serviços de apoio diagnóstico e terapêutico, bem como aqueles que impliquem a incorporação de novas tecnologias.

4. Desse modo, sua atuação visa garantir a manutenção da saúde da população, com ações de registro, inspeção, fiscalização e monitoramento de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em especial:

- [Produção de medicamentos](#);
- [Produção de cosméticos](#);
- [Produção de saneantes](#);
- [Produção de Agrotóxicos](#);
- [Produção de Alimentos industrializados](#);
- [Produção de materiais e equipamentos para uso em saúde](#);
- [Produção de produtos fumígenos](#);
- [Processo de regulação de sangue, tecidos, células e órgãos](#);
- [Importação de produtos sujeitos à vigilância sanitária](#);
- [Regularização de embarcações frente à vigilância sanitária](#);
- [Fiscalização e monitoramento](#).

Atenciosamente,



Documento assinado eletronicamente por **Karin Schuck Hemesath Mendes, Chefe de Gabinete**, em 13/12/2022, às 17:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2170443** e o código CRC **448B763F**.

S.I.A. Trecho 5, Área Especial 57 - Telefone: 0800 642 9782



Ministério da Saúde
Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares

OFÍCIO Nº 2979/2022/ASPAR/MS

Brasília, 01 de dezembro de 2022.

Ao
Diretor-Presidente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA
SIA Trecho 5/Área especial 57 - Guará
71205-050 - Brasília - DF

Referência: Requerimento de Informação 727/2022.

Assunto: Requer informações sobre a incorporação, pelo SUS, de novos tratamentos da covid-19.

Senhor Diretor-Presidente,

Encaminho o **Requerimento de Informação nº 727/2022**, de autoria da **Senhora Deputada Federal Rejane Dias (PT/PI)**, por meio do qual requisita ao Senhor Ministro de Estado da Saúde, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga, **informações sobre a incorporação, pelo SUS, de novos tratamentos da covid-19.**

Solicito **análise, emissão das informações** e devolução a esta Assessoria, **impreterivelmente, até o dia 21 de dezembro de 2022, sem possibilidade de prorrogação**, a fim de que haja tempo hábil para a consolidação das informações e elaboração da resposta ministerial.

Esclareço a proposição legislativa em questão está prevista no §2º do art. 50 da Constituição Federal, a saber:

§ 2º As Mesas da Câmara dos Deputados e do Senado Federal poderão encaminhar **pedidos escritos de informações** a Ministros de Estado ou a qualquer das pessoas referidas no caput deste artigo, importando em **crime de responsabilidade** a **recusa**, ou o não - atendimento, no **prazo de trinta dias**, bem como a prestação de **informações falsas**.

Cabe enfatizar que, conforme expresso pelo §2º do art. 50 da Constituição Federal, a ausência de envio dos subsídios requeridos importa em crime de responsabilidade, devendo a área promover os esforços necessários para o cumprimento do prazo determinado no item 2.

Caso o assunto esteja **fora da competência** de atuação dessa agência, solicito o **retorno imediato** à Assessoria Parlamentar.

Salientamos que as informações prestadas por essa agência devem ser encaminhadas com **anuência do titular da pasta**.

Para o envio de arquivos de grande extensão ou sigilosos, pedimos que seja utilizado o serviço de armazenamento na nuvem da Microsoft, denominado **"OneDrive"**. O endereço eletrônico de e-mail a ser utilizado para o referido compartilhamento pode ser solicitado através de mensagem endereçada ao asparlegislativo@saude.com.br.

Respeitosamente,

MONICA DE SIQUEIRA DUTRA PINTO

Chefe da Assessoria Parlamentar, substituta



Documento assinado eletronicamente por **Mônica de Siqueira Dutra Pinto, Assessor(a) Especial Adjunto(a) de Assuntos Parlamentares**, em 01/12/2022, às 15:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0030593585** e o código CRC **08C6710B**.

Referência: Processo nº 25000.165039/2022-16

SEI nº 0030593585

Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares - ASPAR
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br

REQUERIMENTO DE INFORMAÇÃO Nº _____, DE 2022
(Da Sra. REJANE DIAS)

Requer informações sobre a incorporação, pelo SUS, de novos tratamentos da covid-19.

Senhor Presidente:

Requeiro a V. Ex.^a, com base no art. 50, § 2º, da Constituição Federal, e na forma dos arts. 115 e 116 do Regimento Interno que, ouvida a Mesa, **sejam solicitadas informações ao Sr. Ministro de Estado da Saúde**, no sentido de esclarecer esta Casa sobre a demora na disponibilização, **pelo Sistema Único de Saúde, de medicações terapêuticas e estratégias preventivas contra a infecção pelo SARS-COV-2, incluindo algumas já aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).**

JUSTIFICAÇÃO

O Comitê Científico de Covid-19 e Infecções Respiratórias da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), por meio de [Nota Técnica datada de 5 de outubro de 2022 e intitulada “Incorporação, Indicação e Distribuição de Medicações para a Covid-19 no SUS”](#), manifestou preocupação com a indisponibilidade, no setor público, de medicações para o tratamento e prevenção da covid-19, citando várias cujo uso já foi autorizado pela ANVISA. O referido documento:

- consigna que muitas das pessoas que faleceram recentemente com diagnóstico de covid poderiam ter se beneficiado de medicações terapêuticas ou estratégias



preventivas, inclusive algumas cuja utilização já foi autorizada pelos órgãos competentes;

- pondera que, a despeito de o número mensal de óbitos associados à doença ter diminuído, ainda é bastante expressivo, tendo o Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) contabilizado 7.321 mortes no mês setembro deste ano;
- discorre sobre os benefícios proporcionados por Nirmatrelvir/ritonavir (NMV/r) e Baracitinibe – ambos aprovados pela Anvisa e pela Conitec – e, ainda, Molnupiravir, Rendesivir, Tixagevimabe e Cilgavimabe – os quais mereceriam ser aprovados.

Diante do exposto, impõe-se que o Poder Executivo federal esclareça esta Casa Legislativa sobre as razões da demora da disponibilização, pelo Sistema Único de Saúde, de medicamentos relevantes para o tratamento e para a prevenção da covid-19, assim como sobre as providências adotadas para resolver esse problema.

Sala das Sessões, em de de 2022.

Deputada REJANE DIAS

