



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

Brazilian for the pharmacological treatment of COVID-19. The task force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care, The Brazilian Society of Infectious Diseases and The Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology

Data: 18 de maio de 2020

Apoio técnico:



**HOSPITAL
SÍRIO-LIBANÊS**

SUMÁRIO DAS RECOMENDAÇÕES E DOS SEUS JULGAMENTOS

| Intervenção | Benefício ¹ | Risco ² | Custo ³ | Acesso ⁴ | Evidência ⁵ | Recomendação |
|---|------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|------------------------|----------------------------------|
| Tratamento farmacológico da COVID-19 | | | | | | |
| Hidroxicloroquina (ou Cloroquina) | 0 | ++ | \$ | ✓✓ | ++00 baixa | ↓ Contra o uso de rotina (fraca) |
| Hidroxicloroquina (ou Cloroquina) + Azitromicina | 0 | ++ | \$ | ✓✓ | +000 muito baixa | ↓ Contra o uso de rotina (fraca) |
| Lopinavir/ritonavir | 0 | + | \$ | ✓ | ++00 baixa | ↓ Contra o uso de rotina (fraca) |
| Oseltamivir | 0 | 0 | \$ | ✓✓ | +000 muito baixa | ↓↓ Contra o uso (forte) |
| Tocilizumabe | 0 | + | \$\$\$ | ✓ | +000 muito baixa | ↓ Contra o uso de rotina (fraca) |
| Glicocorticosteroides | 0 | ++ | \$ | ✓✓ | +000 muito baixa | ↓ Contra o uso de rotina (fraca) |
| Heparina em doses de anticoagulação | 0 | ++ | \$\$\$ ⁶ | ✓✓ | +000 muito baixa | ↓ Contra o uso de rotina (fraca) |
| Condições associadas à COVID-19 | | | | | | |
| Oseltamivir (suspeita de influenza em quadros graves ou fatores de risco) | + | 0 | \$ | ✓✓ | +000 muito baixa | ↑ A favor do uso (fraca) |
| Heparina em doses de profilaxia (hospitalizados) | + | 0 | \$ | ✓✓ | +000 muito baixa | ↑↑ A favor do uso (forte) |
| Antibacterianos (profilático) | 0 | 0 | \$ | ✓✓ | +000 muito baixa | ↓ Contra o uso (fraca) |
| Antibacterianos (suspeita de infecção bacteriana) | ++ | 0 | \$ | ✓✓ | Não avaliada | ↑↑ A favor do uso |

Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19: AMIB, SBI e SBPT.

Elaboração: 18 de maio de 2020

¹ Benefício clínico – 0: pequeno ou negligenciável; +: moderado; ++: importante

² Risco – 0: pequeno ou negligenciável; +: moderado; ++: importante

³ Custos diretos – \$: custos baixos; \$\$: custos moderados; \$\$\$: custos elevados. Avaliação qualitativa, considerando sistema público e saúde suplementar, com base em preços aferidos pelo Painel de Preços do Ministério da Economia, Banco de Preços em Saúde, tabela CMED e preços habituais praticados em mercado.

⁴ Acesso - ✕: indisponível; ✓: disponibilidade limitada no contexto brasileiro, seja do insumo, seja de profissionais com experiência no seu uso; ✓✓: boa disponibilidade no contexto brasileiro

⁵ Evidência avaliada de acordo com o GRADE. Níveis de confiança na evidência: ++++ alto; +++o moderado; ++oo baixo; +ooo muito baixo

⁶ Para custos, considerada anticoagulação terapêutica com heparina de baixo peso molecular, implicando em maiores custos.

RECOMENDAÇÕES:

Recomendação 1: Sugerimos não utilizar hidroxicloroquina ou cloroquina de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência baixo)

Recomendação 2: Sugerimos não utilizar a combinação de hidroxicloroquina ou cloroquina e azitromicina de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)

Recomendação 3: Recomendamos não utilizar oseltamivir no tratamento da COVID-19, em pacientes sem suspeita de infecção por influenza (recomendação forte, nível de evidência muito baixo)

Recomendação 4: Sugerimos utilizar tratamento empírico com oseltamivir em pacientes com síndrome respiratória aguda grave, ou em síndrome gripal com fatores de risco para complicações, onde não se possa descartar o diagnóstico de influenza (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)

Recomendação 5: Sugerimos não utilizar lopinavir/ritonavir de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência baixo)

Recomendação 6: Sugerimos não utilizar glicocorticosteroides de rotina em pacientes com COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)

Recomendação 7: Sugerimos não utilizar tocilizumabe de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)

Recomendação 8: Recomendamos utilizar profilaxia para tromboembolismo venoso de rotina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, nível de evidência muito baixo)

Recomendação 9: Sugerimos não utilizar heparinas em dose terapêutica de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)

Recomendação 10: Sugerimos não utilizar antibacterianos profilático em pacientes com suspeita ou diagnóstico da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)

Recomendação 11: Recomendamos utilizar antibacterianos em pacientes com COVID-19, com suspeita de coinfeção bacteriana (recomendação não graduada)

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

Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology

Maicon Falavigna^{1,2,3}, Verônica Colpani^{1,4}, Cinara Stein¹, Luciano Cesar Pontes Azevedo^{5,6}, Angela Maria Bagattini⁵, Gabriela Vilela de Brito⁷, José Miguel Chatkin⁸, Sergio Cimerman^{9,10}, Mirian de Freitas Dalben Corradi⁵, Clovis Arns da Cunha^{10,11}, Flávia Cordeiro de Medeiros⁷, Haliton Alves de Oliveira Junior⁷, Leandro Genehr Fritscher^{1,8}, Marcelo Basso Gazzana^{1,12}, Débora Dalmas Gräf¹, Lays Pires Marra⁷, Jessica Yumi Matuoka⁷, Michelle Silva Nunes¹³, Daniela Vianna Pachito^{5,14}, Cássia Garcia Moraes Pagano¹, Patrícia do Carmo Silva Parreira⁷, Rachel Riera^{5,15}, Amilton Silva Júnior¹⁶, Bruno de Melo Tavares¹⁶, Alexandre Prehn Zavascki^{17,18}, Regis Goulart Rosa¹, Felipe Dal-Pizzol^{19,20}

1. Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre (RS), Brasil.
2. Instituto para avaliação de Tecnologia em Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre, Brasil.
3. Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University - Hamilton, Canada.

4. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.
5. Hospital Sírio-Libanês - São Paulo (SP), Brasil.
6. Disciplina de Emergências Clínicas, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
7. Centro Internacional de Pesquisa, Hospital Alemão Oswaldo Cruz - São Paulo (SP), Brasil.
8. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil
9. Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo (SP), Brasil.
10. Sociedade Brasileira de Infectologia - São Paulo (SP), Brasil.
11. Universidade Federal do Paraná – Curitiba (PR), Brasil.
12. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.
13. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - Brasília (DF), Brasil.
14. Fundação Getúlio Vargas - São Paulo (SP), Brasil.
15. Escola Paulista de Medicina - São Paulo (SP), Brasil.
16. Hospital Alemão Oswaldo Cruz - São Paulo (SP), Brasil.
17. Serviço de Infectologia e Controle de Infecção, Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre (RS), Brasil.
18. Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.
19. Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense – Criciúma (SC), Brasil.
20. Serviço de Medicina Intensiva, Hospital São José - Criciúma (SC), Brasil.

Submetido em 15 de maio de 2020

Aceito em 18 de maio de 2020

Corresponding author:

Dr. Maicon Falavigna

Núcleo de Apoio à Pesquisa, Hospital Moinhos de Vento

Rua Ramiro Barcelos, 630 / 916

Porto Alegre, Brasil

CEP: 90035-001

Fone: +55 51 3537 8206

e-mail: maicon.falavigna@hmv.org.br

The projects funding source.

Não aplicável. Houve apoio institucional dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias da Saúde dos seguintes hospitais que coordenaram o processo da diretriz e a realização das revisões sistemáticas: Associação Hospitalar Moinhos de Vento (Porto Alegre, Brasil), Hospital Alemão Oswaldo Cruz (São Paulo, Brasil) e Hospital Sírio Libanês (São Paulo, Brasil).

Documento aprovado para publicação na Revista Brasileira de Terapia Intensiva.

Reproduzido com autorização do editor.

RESUMO

Introdução: Há diversas terapias sendo utilizadas, consideradas ou propostas para o tratamento da COVID-19, muitas carecendo de apropriada avaliação de efetividade e segurança. O propósito desse documento é fornecer recomendações baseadas nas evidências científicas disponíveis e em sua interpretação transparente, para subsidiar decisões sobre o tratamento farmacológico da COVID-19 no Brasil.

Métodos: Um grupo de 27 especialistas e metodologistas integraram a força tarefa formada pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira, pela Sociedade Brasileira de Infectologia e pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Foram realizadas revisões sistemáticas rápidas, atualizadas até 28 de abril de 2020. A qualidade das evidências e a elaboração das recomendações seguiu o GRADE. As recomendações foram realizadas nos dias 05, 08 e 13 de maio de 2020.

Resultados: Foram geradas 11 recomendações, embasadas em evidência de nível baixo ou muito baixo. Não há indicação de uso de rotina de hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, corticosteroides ou tocilizumabe no tratamento da COVID-19. Deve ser utilizada heparina em doses profiláticas no paciente hospitalizado, mas não deve ser realizada anticoagulação na ausência de indicação clínica específica. Antibacterianos e oseltamivir devem ser considerados somente nos pacientes em suspeita de coinfeção bacteriana ou por influenza respectivamente.

Conclusão: Até o momento, não há intervenções farmacológicas com efetividade e segurança comprovada que justifique seu uso de rotina no tratamento da COVID-19, devendo os pacientes serem tratados preferencialmente no contexto de pesquisa clínica. As recomendações serão revisadas continuamente de forma a capturar a geração de novas evidências.

Keywords: COVID-19, guideline, SARS-CoV-2, Brazil, GRADE

INTRODUÇÃO

No início de dezembro de 2019, os primeiros casos de uma pneumonia de origem desconhecida foram descritos na cidade de Wuhan, China. Estudos demonstraram que se tratava de um novo coronavírus, posteriormente denominado como SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)^{1,2}. A infecção causada por SARS-Cov-2 (denominada COVID-19), é uma nova doença infecciosa do trato respiratório e foi reconhecida como pandemia pela Organização Mundial da Saúde. O espectro clínico da doença pode variar desde pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos até quadros de insuficiência respiratória aguda grave, com necessidade de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e evolução para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Nesse contexto, a mortalidade pode variar de 26% a 86%^{3,4}. No Brasil, o primeiro relato de COVID-19 aconteceu em 25 de fevereiro, em um paciente que retornou ao país após viagem à Itália. Em 17 de maio de 2020, o Brasil já contabilizava 241.080 casos registrados, com 16.118 óbitos⁵.

No cenário de uma pandemia, grande parte das ações e intervenções são empíricas e baseadas em achados muitas vezes apenas derivados de experimentos *in vitro*, experiências pessoais anedóticas e estudos observacionais pequenos sem metodologia adequada. Há uma incessante e muitas vezes descoordenada busca por um tratamento, e drogas cuja efetividade é duvidosa são rapidamente apregoadas como potencialmente salvadoras e passam a fazer parte de protocolos de tratamento globalmente. O processo médico de decisão clínica, que usualmente é guiado por uma abordagem racional, baseada em evidência, torna-se claramente emocional. Embora isso possa ser compreensível do ponto de vista humanitário e social num contexto de pandemia, tal processo pode levar a excesso de tratamento secundário a uso sem indicação, com consequentes riscos de eventos

adversos⁶⁻⁸. Em contextos como os atuais, a elaboração de diretrizes é claramente útil para guiar os profissionais de saúde em tomada de decisão baseada nas melhores evidências disponíveis.

Esta diretriz para tratamento de pacientes com COVID-19 tem o suporte das seguintes sociedades de especialidades: Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Sociedade Brasileira de Infectologia e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Seu principal objetivo é proporcionar uniformidade nas indicações terapêuticas no contexto de COVID-19, e orientar estas intervenções terapêuticas através das melhores evidências disponíveis no momento de sua elaboração.

MÉTODOS

A presente diretriz foi desenvolvida utilizando o sistema GRADE para avaliação das evidências e desenvolvimento das recomendações⁹. Foi utilizada abordagem de acordo com o GIN/McMaster checklist para desenvolvimento de recomendações rápidas¹⁰. O público-alvo são médicos prescritores no contexto público ou privado, e em ambiente ambulatorial ou hospitalar (incluindo unidades de emergência e terapia intensiva).

Grupo de desenvolvimento da diretriz

O grupo foi composto por 27 membros incluindo médicos especialistas em infectologia, medicina interna, pneumologia e terapia intensiva, além de farmacêuticos, epidemiologistas e especialistas em saúde pública. O painel de recomendações, composto por membros votantes, foi de 13 membros, com os demais consistindo em metodologistas da diretriz (cinco membros) e pesquisadores responsáveis pelas revisões sistemáticas da literatura (nove membros). Os membros foram indicados pelas sociedades de especialistas

ou pelos metodologistas do grupo de forma a gerar representatividade e equilibrar competências técnicas.

Foram coletados dados referentes a potenciais conflitos de interesse, utilizando o formulário padronizado da Organização Mundial da Saúde. Membros com conflito de interesse financeiro direto em relação a alguma das intervenções avaliadas não possuíram direito a voto para às questões relacionadas. A lista de participantes, sua função na diretriz, e declaração de conflitos de interesse é apresentada no Apêndice 1.

Questões de pesquisa

As questões foram propostas inicialmente pelo grupo de metodologistas, sendo revisada pelos especialistas do painel. Os critérios para inclusão foram: a) medicamento disponível para a prescrição no Brasil; b) variabilidade na prática clínica ou dúvida clínica relevante em relação ao seu uso, sendo esse fator utilizado na priorização de questões clínicas.

Foram elaboradas oito questões clínicas seguindo o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e desfecho), considerando seis classes de medicamentos (aminoquinolinas, antivirais, antibacterianos, glicocorticoesteroides, anticoagulantes e imunobiológicos). Cada questão de pesquisa poderia gerar uma ou mais recomendações.

O remdesivir não foi incluído nesse documento uma vez que não estava aprovado para uso no Brasil no momento da avaliação. Foram consideradas, porém não priorizadas, questões relacionadas ao uso de anti-inflamatórios não-esteróides e ao uso de bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA). Durante o painel de recomendações, foi solicitada a inclusão de questão sobre o uso de heparina, que não constava no escopo inicial.

Busca e síntese da evidência

As buscas foram realizadas no MEDLINE (via PubMed), Cochrane CENTRAL e EMBASE e bases de literatura cinzenta, entre 22 e 30 de abril de 2020. Houve ainda buscas adicionalmente em repositórios de artigos pré-publicação como Opengrey, Medrxiv e Biorxiv (www.biorxiv.org); esses artigos foram considerados nas análises mesmo não tendo sido submetido pelo processo de revisão por pares. As estratégias de busca estão apresentadas no Apêndice 2. Evidências adicionais que surgiram durante o andamento do processo e identificadas pelos membros do grupo foram consideradas nas discussões, mesmo não constando na busca inicialmente desenvolvida.

As buscas na literatura, extração e síntese de dados foram realizadas por um investigador apenas, sendo conferidas por um segundo revisor em caso de dúvidas ou na identificação de inconsistências^{11,12}. A síntese foi feita de forma qualitativa. Primeiramente, foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade.

Tendo em conta o número limitado de estudos publicados até o momento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, seguindo a hierarquia das evidências: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos quasi-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos de coorte, estudos caso-controle, séries e estudos de casos. A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos trabalhos incluídos foi realizada utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo: a) revisões sistemáticas com e sem meta-análise: AMSTAR-2¹³; b) ensaios clínicos randomizados: Tabela de Risco de Viés da Cochrane¹⁴; c) ensaios clínicos não-randomizados ou quasi-randomizados: ROBINS-I¹⁵; d) estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-

controle e coorte): ROBINS-I ou Newcastle-Ottawa^{15,16}; e) estudos clínicos fase 1 ou fase 2 sem grupo comparador direto e séries de casos: ferramenta da série de casos do Instituto Joanna Briggs¹⁷; f) estudos transversais: ferramenta de estudos transversais do Instituto Joanna Briggs¹⁸.

Avaliação da certeza da evidência e desenvolvimento de recomendações

Para a avaliação da qualidade da evidência e para a realização de recomendações foi utilizado o sistema GRADE^{9,19}. A certeza da evidência foi classificada em alta, moderada, baixa ou muito baixa, previamente à reunião de recomendações (Quadro 1).

Conforme esta metodologia, as recomendações podem ser fortes ou fracas (condicionais), a favor ou contra a intervenção. A implicação da força da recomendação é apresentada no Quadro 2.

Os dados provenientes das revisões sistemáticas de cada questão PICO foram compilados em perfis de evidências e apresentadas ao painel de especialistas²⁰⁻²⁴. Para o desenvolvimento de recomendações consideraram-se benefícios, riscos, qualidade da evidência, custos e viabilidade de implementação. As recomendações foram acordadas por meio de teleconferência realizadas nos dias 05 de maio, 08 de maio e 13 de maio de 2020.

Quando adequado, o painel tinha a possibilidade de prover as recomendações de acordo com subpopulações. Buscou-se consenso para todas as recomendações; não havendo consenso, procedeu-se com votação, sendo necessária maioria simples para recomendação.

População de interesse

A população-alvo das recomendações são pacientes com diagnóstico ou com suspeita clínica de infecção pelo SARS-CoV-2. Por suspeita clínica entende-se que, com

base na epidemiologia, história clínica, sinais e sintomas e exames complementares, a COVID-19 é a hipótese diagnóstica mais provável. Informações a respeito do diagnóstico podem ser obtidos em outros documentos²⁵⁻²⁷.

A gravidade da doença foi classificada em cinco categorias, em linha com o utilizado pela diretriz de tratamento da COVID-19 no *National Institutes of Health* (NIH) (Quadro 3)²⁸. Para a classificação da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) adotaram-se os critérios de Berlim, apresentados no Quadro 4.

RESULTADOS

Foram realizadas 11 recomendações. As recomendações estão sumarizadas no Quadro 5. Informação detalhada das evidências são apresentadas no Apêndice 3, em forma de perfis de evidência GRADE, com as referências completas utilizadas.

Aminoquinolinas (hidroxicloroquina e cloroquina)

Recomendação 1 - Sugerimos não utilizar hidroxicloroquina ou cloroquina de rotina no tratamento da COVID-19 (**recomendação fraca, nível de evidência baixo**).

Resumo da evidência: na revisão sistemática foram identificados três estudos clínicos comparados com dados disponíveis sobre os efeitos da hidroxicloroquina (HCQ) para COVID-19: dois ensaios clínicos randomizados abertos^{29,30} em população de pacientes com doença leve a moderada e um estudo de coorte³¹. Não identificamos estudos avaliando a cloroquina (CQ) comparada à ausência do tratamento com esta droga. Dados combinados dos dois ensaios clínicos não mostraram melhora clínico-radiológica

(RR 0,61; IC95% 0,26-1,43) ou melhores taxas de negatificação viral em sete dias (RR 2,00; IC95% 0,02-20,00)^{29,31}, contudo um dos estudos, em sua versão pré-publicação, demonstrou maior proporção de melhora clínica com o uso de HCQ em análise de dados brutos (80,6% vs. 54,8%; p=0,0476)³⁰. Mortalidade e necessidade de ventilação mecânica, considerados desfechos clinicamente relevantes, foram avaliados estudos observacional com 364 pacientes³²(141), que encontrou maior mortalidade com o uso de HCQ (morte: HCQ 27,8%, HCQ+AZ 22,1%, tratamento padrão 11,4%), permanecendo associação significativa na análise ajustada para *propensity*-score quando comparando HCQ ao tratamento padrão (HR 2,61; IC95% 1,10 – 6,17)³². Estudo de coorte com 1376 pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave foi identificado posteriormente à data da revisão. Nesse estudo não houve associação entre o uso de HCQ e morte ou necessidade de ventilação mecânica invasiva (HR 1,04; IC95% 0,82-1,32)³³. Esse estudo foi considerado na análise da evidência e, por consistir em um estudo observacional bem delineado, com ajustamento para confundidores e adequado tamanho de amostra, elevou a confiança da ausência de benefício de muito baixo para baixo.

A associação do uso de HCQ com arritmias é conhecida. Estudo observacional mostrou que 7 dos 37 (19%) pacientes que receberam HCQ em monoterapia desenvolveram intervalo QT ≥ 500 ms³⁴. Ainda, em um ECR randomizado comparando pacientes em uso de altas doses (1200mg CQ por 10 dias; dose total 12g) versus dosagem mais baixa (900 mg no primeiro dia, seguido por 450mg/dia por 4 dias; dose total de 2,7 g), observou-se uma taxa de mortalidade geral de 13,5% (IC95% = 6,9-23,0%) com a alta dose (nesse estudo havia cointervenção de ceftriaxona e azitromicina em ambos os grupos do estudo), sugerindo potencial gradiente dose-resposta³⁵.

Considerações: O painel de recomendações entendeu que as evidências disponíveis não sugerem benefício clinicamente significativo do tratamento com hidroxicloroquina ou com cloroquina. Houve entendimento de que o risco de eventos adversos cardiovasculares é moderado, em especial de arritmias. Até o momento, os estudos comparados existentes avaliaram pacientes hospitalizados somente, não havendo base para seu uso ou não em pacientes ambulatoriais. O uso pode ser considerado mediante decisão compartilhada entre médico e paciente, somente em pacientes graves ou críticos, hospitalizados, com monitorização frequente de intervalo QTc e evitando medicamentos concomitantes que também prolonguem o QTc. Seu uso preferencial deve ser realizado mediante protocolos de pesquisa clínica.

Aminoquinolinas (hidroxicloroquina e cloroquina) em associação com azitromicina

Recomendação 2 - Sugerimos não utilizar a combinação de hidroxicloroquina ou cloroquina e azitromicina de rotina no tratamento da COVID-19 (**recomendação fraca, nível de evidência muito baixo**).

Resumo da evidência: Não foram identificados estudos clínicos avaliando azitromicina (AZ) em monoterapia. A adição de AZ ao regime de HCQ foi avaliado em apenas um estudo, que mostrou maior negatificação viral no grupo utilizando a combinação (HQ+AZ 100% [n=6/6] vs. HQ 57% [n=8/14]; negatificação em seis dias)³⁶. Em relação à comparação HCQ+AZ vs. tratamento padrão, não foram identificados ensaios clínicos randomizados. Negatificação viral foi avaliada em quatro estudos, com três estudos de um mesmo grupo de pesquisa demonstrando negatificação viral acima de 90% com 5 a 10 dias de tratamento³⁶⁻³⁸; em contraste, em um estudo de 10 pacientes tratados com HCQ+AZ,

houve negatização em apenas 2 (20%)³⁹. No total, seis estudos avaliaram mortalidade, ocorrendo 35 mortes em 1342 pacientes^{35,37-41}.

Em relação a eventos adversos cardiovasculares, oito estudos foram identificados. Cinco estudos observaram um prolongamento do intervalo QT em alguns pacientes na associação de HCQ/CQ com AZ^{35,39,40,42,43}. Análise retrospectiva com 130 mil pacientes com artrite reumatoide mostrou um risco de morte cardiovascular com HCQ + AZ do que com HCQ + amoxicilina (HR 2,19; IC95% 1,22-3,94; desfecho em 30 dias)⁴⁴. Mesma análise também mostrou aumento no risco de angina (HR 1,15; IC 95% 1,05-1,26) e de insuficiência cardíaca (HR 1,22; IC 95% 1,02-1,45). Em estudo não-comparado com 1061 pacientes em uso de HCQ + AZ, não foi observada toxicidade cardíaca em nenhum paciente³⁸.

Considerações: O painel de recomendações entendeu que as evidências disponíveis não sugerem benefício clinicamente significativo do tratamento com HCQ ou com CQ em associação com a AZ. Houve entendimento de que o risco de eventos adversos cardiovasculares é moderado, em especial de arritmias, sendo potencializado com a associação de HCQ/CQ com AZ, necessitando maiores cuidados em relação a esses eventos adversos. Até o momento, os estudos comparados existentes avaliaram somente pacientes hospitalizados, não havendo base para seu uso ou não em pacientes ambulatoriais. O uso pode ser considerado mediante decisão compartilhada entre médico e paciente, somente em pacientes graves ou críticos, hospitalizados, com monitorização frequente de intervalo QTc e evitando medicamentos concomitantes que também prolonguem o QTc. Seu uso preferencial deve ser realizado mediante protocolos de pesquisa clínica.

Oseltamivir

Recomendação 3 - Recomendamos não utilizar oseltamivir no tratamento do COVID-19, em pacientes sem suspeita de infecção por influenza (**recomendação forte, nível de evidência muito baixo**).

Recomendação 4 - Sugerimos utilizar tratamento empírico com oseltamivir em pacientes com síndrome respiratória aguda grave, ou em síndrome gripal com fatores de risco para complicações, onde não se possa descartar o diagnóstico de influenza (**recomendação fraca, nível de evidência muito baixo**).

Resumo da evidência: nenhum ECR avaliando a efetividade de oseltamivir em pacientes com COVID-19 foi identificado. Estudo de coorte com 504 pacientes hospitalizados por COVID-19, avaliou o uso de oseltamivir, lopinavir+ritonavir e umifenovir ⁴⁵. A taxa de mortalidade no grupo que utilizou oseltamivir (n=66) foi de 12,2% versus 16,2% no grupo que não utilizou (OR 0,71; IC95% 0,28-1,59). Também não houve diferença em relação à redução do tamanho da lesão pulmonar por tomografia computadorizada de tórax (41,2% vs. 43,3%). O estudo apresenta limitações metodológicas importantes como falta de randomização, representatividade da amostra e falta de controle para confundidores.

Considerações: O painel de recomendações entendeu que não há evidência de uso para uso do oseltamivir no tratamento do SARS-CoV-2, não havendo também racional teórico que possibilite essa utilização.

Contudo, o oseltamivir pode ser considerado na suspeita de infecção por influenza, por pacientes com síndrome respiratória aguda grave ou com síndrome gripal na presença de fatores de risco para complicações da influenza (doenças crônicas, imunossupressão, idade \geq 65 anos, gestantes)⁴⁶. A dose usual em adultos com função renal adequada é de 75mg duas vezes ao dia por cinco dias^{25,47}. A suspeita de influenza deve levar em conta sinais e sintomas do paciente, achados radiológicos, assim como a epidemiologia local. A suspeita permanece mesmo em indivíduos com histórico de imunização, uma vez que a efetividade da vacina raramente é superior a 80%^{48,49}. Na possibilidade de testagem para o influenza, o oseltamivir pode ser interrompido caso o teste seja negativo, desde que o teste possua sensibilidade adequada para influenza A sazonal, B e H1N1. A decisão sobre o uso do oseltamivir foi realizada com base nas indicações do seu uso fora do contexto da pandemia da COVID-19, não havendo informações adequadas de como a mesma se comporta no cenário epidêmico do SARS-CoV-2⁴⁶. Na existência de protocolos locais bem desenvolvidos, adequados à epidemiologia local, sugerimos utilizá-los.

Lopinavir/Ritonavir

Recomendação 5 - Sugerimos não utilizar lopinavir/ritonavir de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência baixo).

Resumo da evidência - Dois ensaios clínicos randomizados avaliaram o uso de lopinavir/ritonavir em pacientes com a COVID-19^{50,51}. Um dos estudos avaliou 99 pacientes no grupo lopinavir/ritonavir e 100 no grupo de terapia padrão. Pacientes em uso de medicação tiveram menor mortalidade, mas sem atingir diferença estatisticamente significativa (19,2% vs 25%; mortalidade em 28 dias), melhora clínica significativa em 14

dias (45,5% com medicação vs 30% sem medicação ($p < 0,05$) e houve redução no tempo de melhora clínica em um dia (mediana: 15 dias vs. 16 dias. HR 1,39; IC95% 1,00 a 1,91; análise por intenção de tratar modificada, excluindo três pacientes com mortalidade precoce)⁵⁰. Outro ensaio clínico randomizado incluiu 21 pacientes no grupo lopinavir/ritonavir e 7 pacientes no grupo controle, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos para desfechos como febre, taxa de alívio de tosse, taxa de deterioração do estado clínico, melhora em tomografia de tórax)⁵¹. Em ambos os estudos não houve diferença na negatificação viral. Efeitos adversos observados incluíram anorexia, náusea, desconforto abdominal ou diarreia, gastrite aguda e perda de apetite e a taxa de descontinuação com lopinavir/ritonavir foi de 13,8%⁵⁰.

Considerações: O painel de recomendações entendeu que as evidências disponíveis não sugerem benefício clinicamente significativo do tratamento com lopinavir/ritonavir. O medicamento pode ser considerado promissor e a ausência de benefício observada pode ser decorrente do pequeno número de pacientes avaliados. Apesar da alta taxa de descontinuação por eventos adversos e potencial de interações medicamentosas, o medicamento é relativamente seguro em seu uso no curto prazo. O medicamento pode ser considerado mediante decisão compartilhada entre médico e paciente, em pacientes hospitalizados graves e críticos, em centros com profissionais que já possuem experiência com o seu uso. Seu uso preferencial deve ser realizado mediante protocolos de pesquisa clínica.

Glicocorticosteroides

Recomendação 6 - Sugerimos não utilizar corticosteroides de rotina em pacientes com COVID-19 (**recomendação fraca, nível de evidência muito baixo**).

Resumo da evidência: Não foram encontrados ensaios clínicos avaliando especificamente o uso em pacientes com COVID-19. Quatro estudos observacionais relataram que o uso de corticoides durante a hospitalização está associado a um aumento de mortalidade; esses estudos combinavam população de pacientes hospitalizados, mas com heterogeneidade na manifestação clínica⁵²⁻⁵⁵. Um estudo, contudo, sugere que o uso de metilprednisolona reduz o risco de morte em pacientes com SARA (HR 0,38; IC95% 0,20 – 0,72)⁵⁶. Há variabilidade dos resultados no desfecho melhora de quadro respiratório de pacientes internados^{57,58}. Limitações dos estudos incluem ausência de randomização e grupo controle, variabilidade nas doses utilizadas, amostras pequenas e análises retrospectivas dos dados.

Apesar da revisão sistemática realizada não contemplar outras infecções por coronavírus, informações indiretas de infecções por SARS e MERS mostram ausência de impacto na mortalidade (RR 1,07; IC95% 0,81 – 1,42) e maior demora na negatificação viral (3,78 dias; IC95% 1,16 – 6,41 dias)⁵⁹.

Considerações: O painel de recomendações entendeu que não há evidências que suportem o uso de corticosteroides de rotina na COVID-19. Glicocorticosteroides devem ser evitados nos primeiros 7 a 10 dias do início dos sintomas, momento no qual a resposta viral é mais relevante, havendo evidências de que corticosteroides podem retardar a negatificação viral.

Algumas evidências apontam para potencial benefício no paciente com SARA moderada a grave fora do contexto da infecção viral⁶⁰. O seu uso pode ser considerado em

casos selecionados, com SARA moderada a grave, sem suspeita de infecção bacteriana não controlada, após 10 a 14 dias do início dos sintomas da COVID-19. As doses utilizadas nos estudos variaram de 10 a 20mg de dexametasona e de 40 a 120mg de metilprednisolona por dia, por 5 a 10 dias. Seu uso preferencial deve ser realizado mediante protocolos de pesquisa clínica.

Pacientes com outras indicações para o uso de corticosteroides (ex. asma e DPOC exacerbadas) devem utilizar de acordo com indicação clínica, avaliando os demais riscos e benefícios frente à infecção pelo COVID-19.

Tocilizumabe (anti-interleucina-6)

Recomendação 7 - Sugerimos não utilizar tocilizumabe de rotina no tratamento da COVID-19 (**recomendação fraca, nível de evidência muito baixo**).

Resumo da evidência: Nenhum estudo comparado foi encontrado avaliando a efetividade da tocilizumabe no paciente com COVID-19, sendo identificados apenas duas séries de casos. Uma série de caso incluiu 21 pacientes, todos com alterações na tomografia de tórax, sendo 20 pacientes com suporte ventilatório (45%: oxigênio de alto fluxo, 35%: cânula nasal, 5%: máscara de oxigênio, 5%: ventilação mecânica não-invasiva, 10%: ventilação mecânica invasiva). Em cinco dias, 75% diminuíram a necessidade de suporte ventilatório; não foram observadas mortes durante o acompanhamento⁶¹. Em outra série de casos, foram incluídos 15 pacientes, sendo dois em estado moderado, seis em estado grave e sete em estado muito grave. Dos 15 pacientes, três morreram, dois pacientes agravaram a doença, nove estabilizaram clinicamente e um teve melhora clínica. A interleucina-6 (IL-6) sérica diminuiu em 10 pacientes após o uso de tocilizumabe; aumento

de IL-6 foi observado nos cinco pacientes que falharam o tratamento, todos em estado muito grave inicialmente⁶².

Considerações: O painel de recomendações entendeu que não há evidências de benefício e de segurança que possa sugerir o uso do tocilizumabe de forma rotineira. Além disso, o custo da medicação é elevado e, especialmente durante uma epidemia, há a necessidade de se racionalizar recursos, evitando o uso de intervenções sem evidência de benefício. O medicamento pode ser considerado mediante decisão compartilhada entre médico e paciente, em pacientes hospitalizados graves e críticos, com diagnóstico confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2, com elevação significativa de marcadores de inflamação (ex. IL-6, d-dímeros, proteína C reativa, LDH e ferritina). A utilização do tocilizumabe deve ser restrita a centros com profissionais que já possuam experiência em seu uso. Seu uso preferencial deve ser realizado mediante protocolos de pesquisa clínica.

Heparinas

Recomendação 8 - Recomendamos utilizar profilaxia para tromboembolismo venoso de rotina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (**recomendação forte, nível de evidência muito baixo**).

Recomendação 9 - Sugerimos não utilizar heparinas em dose terapêutica de rotina no tratamento da COVID-19 (**recomendação fraca, nível de evidência muito baixo**).

Resumo da evidência: Foram identificadas duas coortes retrospectivas^{63,64}. Uma avaliou 449 pacientes hospitalizados por COVID-19 grave ou crítica, dos quais 99

receberam heparina por pelo menos sete dias (94 enoxaparina 40 a 60mg/dia e 5 heparina não fracionada 10.000 a 15.000UI/dia) e 350 controles (sem uso de anticoagulantes ou receberam heparina por menos de sete dias). Nesse estudo, a mortalidade foi semelhante em 28 dias (heparina 30,3% vs. controle 29,7%). Em subgrupo com escore de coagulopatia induzida por sepse (ISTH SIC) ≥ 4 (obtido por um dos seguintes fatores: plaquetas < 100.000 , INR $> 1,4$ ou escore SOFA ≥ 2), a mortalidade no grupo heparina foi inferior (40% vs. 64,2%; $p=0,029$; $n=97$). Maior efetividade também foi observada em pacientes com d-dímeros elevados, com redução de mortalidade significativa no grupo com d-dímeros \geq a seis vezes o limite superior de normalidade (32,8% vs. 52,4%; $p=0,017$)⁶⁴. Em estudo avaliando 42 pacientes, todos em uso de imunossupressor ou glicocorticoesteroides, com COVID-19 grave a moderada, com 21 recebendo HBPM (13 enoxaparina 40mg/dia, 2 enoxaparina 20mg/dia, 4 nadroparina 4100UI/dia e 2 HBPM sódica 5000UI/dia, mediana de 11 dias) e 21 controles, mostrou redução significativa da dosagem de d-dímeros e IL-6, aumento de linfócitos, e não houve diferença no tempo de internação hospitalar⁶⁵.

Considerações: O painel de recomendações entendeu que não há indicação de heparinas em doses terapêuticas (ex. enoxaparina 1mg/kg subcutânea [SC] a cada 12 horas) para o tratamento da COVID-19. O raciocínio é análogo para outros anticoagulantes. Anticoagulação está associada a um risco aumentado de eventos hemorrágicos e deve ser reservada para pacientes indicações para tal (ex. fibrilação atrial, tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda, entre outras), seguindo protocolos relacionados.

Pacientes com COVID-19 parecem possuir risco aumentado de eventos tromboembólicos e a equipe assistencial deve atentar para o desenvolvimento de sinais e sintomas. Pacientes hospitalizados por COVID-19 devem receber profilaxia de

tromboembolismo conforme estratificação de risco de acordo com protocolos hospitalares locais. Contudo, pode-se estender o uso doses profiláticas para todos os pacientes com COVID-19 uma vez que alguns pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 parecem apresentar estado de hipercoagulabilidade, sendo observado alta taxa de eventos tromboembólicos em estudos clínicos observacionais e *post mortem*^{66,67}. Podem ser utilizadas, por exemplo, a enoxaparina 40 a 60mg SC 1x/dia ou a heparina não fracionada 5.000UI SC 2 a 3x/dia. Apesar da evidência para a profilaxia farmacológica no contexto do COVID-19 ser limitada, a intervenção é de baixo custo e bem tolerada, com potencial de evitar eventos de elevada importância clínica. Heparina não deve ser utilizada no caso de contraindicações (ex. alto risco de sangramento, sangramento ativo, plaquetopenia grave)⁶⁸; HBPM deve ser utilizada com cautela em pacientes com disfunção renal .

Antibacterianos

Recomendação 10 - Sugerimos não utilizar antibacterianos profilático em pacientes com suspeita ou diagnóstico da COVID-19 (**recomendação fraca, nível de evidência muito baixo**).

Recomendação 11 - Recomendamos utilizar antibacterianos em pacientes com COVID-19, com suspeita de infecção bacteriana (**recomendação não graduada**).

Resumo da evidência: Nenhum ECR foi encontrado avaliando a efetividade da antibacterianos empíricos no paciente com COVID-19 sem evidência de infecção bacteriana. Dessa maneira, até o presente momento, não há dados clínicos suficientes que demonstrem benefícios ou riscos na utilização da antibacterianos no paciente com COVID-

19 sem evidência de infecção bacteriana. Não avaliamos evidências para o tratamento de infecções bacterianas.

Considerações: O painel entendeu que, na ausência de evidências, não há base para indicar antibacterianos profiláticos em pacientes com COVID-19. Além da ausência de evidências de benefício, essa prática pode resultar em eventos adversos, maior resistência antimicrobiana e custos.

Não há dados adequados sobre coinfeção bacteriana em pacientes com COVID-19, contudo deve-se atentar que sobreposição de infecções é possível de ocorrer. Entende-se que esses pacientes devem receber antibacterianos de forma semelhante aos pacientes sem COVID-19, levando-se em consideração a epidemiologia local, seguido diretrizes e protocolos locais e orientações dos serviços de controle de infecção.

No Quadro 6 resumizamos didaticamente as recomendações de acordo com a intervenção avaliada, apresentando seu julgamento quanto à percepção de benefício, riscos, custos, disponibilidade e evidência. No apêndice 4 são apresentadas as principais interações medicamentosas entre os potenciais tratamentos da COVID-19.

DISCUSSÃO

Durante epidemias, quando não há tratamentos clínicos com efetividade consolidada, há a tendência do uso de medicamentos baseada em resultados de estudos pré-clínicos, ou tendo por base estudos observacionais com limitações importantes⁶⁹. 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^{60,70}. Na epidemia do Ebola em 2014, foram testadas diversas

intervenções incluindo cloroquina, hidroxicloroquina, favipivir, imunobiológicos e plasma convalescente, nenhum tendo sua efetividade ou segurança comprovada⁷¹.

No momento de publicação dessa diretriz, nos deparamos com um cenário onde nenhuma das intervenções propostas para o tratamento específico da COVID-19 mostrou-se efetiva. Em relação à segurança, medicamentos como a hidroxicloroquina (em especial em sua combinação com azitromicina) tem demonstrado grande associação com eventos adversos cardiovasculares nas doses que vêm sendo preconizadas para a COVID-19^{34,35,40,45}. Na ausência de terapias efetivas, o tratamento mediante protocolos de pesquisa clínica deve ser estimulado. Nesse contexto, profissionais devem se informar sobre a existência de estudos clínicos terapêuticos, especialmente ensaios clínicos randomizados, aprovados por órgãos regulatórios e comitês de ética, em andamento em sua instituição.

Diversas outras intervenções vêm sendo propostas como o remdesivir, beta-interferon, ivermectina, nitazoxanida, plasma convalescente, umifenovir, entre outros⁷²⁻⁷⁷. A presente diretriz optou por priorizar as intervenções que vem suscitando maiores dúvidas na prática clínica no contexto brasileiro no momento do seu desenvolvimento. Digno de nota, a atual velocidade de geração de conhecimento na COVID-19 torna as recomendações potencialmente desatualizadas em um curto período de tempo. Uma vez que a maioria das intervenções são baseadas em evidências procedentes de pequenos estudos observacionais ou de intervenção, entendemos que o surgimento de ensaios clínicos bem delineados, com tamanho de amostra adequado, possui grande potencial de modificar as recomendações aqui apresentadas. É fundamental que o leitor dessa diretriz tenha esse entendimento, sendo essa a principal limitação do documento.

Faz-se necessário também o entendimento de que uma diretriz clínica consiste em direcionamentos para a prática clínica, não sendo necessariamente aplicáveis a todos os pacientes. A escassez de evidências com adequada qualidade metodológica impossibilita

que recomendações mais categóricas sejam realizadas; salientamos que parcela importante dos estudos analisados foram publicadas preliminarmente em bases pré-publicação, sem avaliação de um corpo editorial e revisão por pares. Assim, nesse documento apresentamos as ações sugeridas, que devem ser contextualizadas com fatores como o perfil clínico do paciente, comorbidades existentes e o risco de desenvolver eventos adversos, a experiência de uso da equipe assistente das intervenções propostas, preferências do paciente, estrutura de serviços disponível, assim como custos e recursos disponíveis. 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 e de intervenções para o suporte ventilatório dos pacientes. Assim, pode ser visto até como questionáveis investimentos medico-assistenciais em terapias farmacológicas à luz do conhecimento atualmente disponível da COVID-19. Por outro lado, deve ser estimulado o tratamento de pacientes mediante protocolos de pesquisa de estudos com delineamento adequado e potencial para dar respostas à sociedade.

Com esse documento esperamos nortear as práticas clínicas dentro do contexto nacional, reduzindo a variabilidade nas condutas tomadas. Além da evidência disponível na literatura científica, as recomendações levaram em consideração aspectos pertinentes para a realidade brasileira como, por exemplo, a disponibilidade dos medicamentos no contexto nacional (seja por fins regulatórios ou de acesso), a aceitabilidade das intervenções por parte da população e dos profissionais de saúde e custos associados à sua utilização. Adicionalmente, o presente documento possui a maioria de suas recomendações, até o momento, alinhadas com condutas terapêuticas preconizadas pela Organização Mundial da Saúde e pelo Ministério da Saúde Brasileiro^{26,27}. O presente documento consiste em posicionamento conjunto de três sociedades médicas, considerando

a necessidade do desenvolvimento de recomendações de forma abrangente, e contextualização de diferentes especialidades médicas frente às fragilidades das evidências disponíveis, aplicável tanto à médicos no sistema público de saúde quanto na saúde suplementar.

O grupo de desenvolvimento possui o compromisso de fazer esforços para publicar periodicamente atualizações do documento, dentro do conceito de diretrizes vivas (*living guidelines*)⁷⁸, nas quais as recomendações são atualizadas à medida que novas evidências vão surgindo. Intervenções adicionais serão adicionadas uma vez que passarem a consistir em dúvida importante na terapêutica da COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
3. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020.
4. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. <https://covid.saude.gov.br>.
6. Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*. 2020.
7. Rennard SI, Kalil AC, Casaburi R. Chicken soup in the time of COVID. *Chest*. 2020.
8. Zagury-Orly I, Schwartzstein RM. Covid-19 - A Reminder to Reason. *N Engl J Med*. 2020.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926.
10. Morgan RL, Florez I, Falavigna M, et al. Development of rapid guidelines: 3. GIN-McMaster Guideline Development Checklist extension for rapid recommendations. *Health Res Policy Syst*. 2018;16(1):63.
11. Schunemann HJ, Moja L. Reviews: Rapid! Rapid! Rapid! ...and systematic. *Syst Rev*. 2015;4:4.
12. Tricco AC, Langlois EV, Straus SE. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide [Internet]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258698>.
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.

14. Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). www.training.cochrane.org/handbook., 2019.
15. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
16. Wells Ga SBOCD, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
17. The Joanna Briggs I. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews. Checklist for Case Series. https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf.
18. Moola S MZ, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu P-F. JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies In. *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*2017.
19. Grading of Recommendations A, Development and Evaluation (GRADE) Working Group., Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>.
20. Colpani V SC, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Oliveira Jr HA, Riera R, Falavigna M. Corticoides para infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19) Revisão sistemática rápida. 2020; <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/18/corticoides-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19-revisao-sistematica-rapida/>. Accessed 15 de maio, 2020.
21. Pacheco RL PD, Bagattini AM, Riera R. Hidroxicloroquina e cloroquina para COVID-19. Revisão sistemática rápida. 2020; <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/25/rapid-review-hidroxicloroquina-covid19/>. Accessed 18 de maio, 2020.
22. Riera R BA, Pachito DV, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Marra LP, Parreira PCL, Oliveira Jr HÁ, Falavigna M, Stein C, Colpani V. Heparinas para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). Revisão sistemática rápida. 2020; <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/02/heparinas-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19-revisao-sistematica-rapida2/>. Accessed 18 de maio 2020.

23. Stein C FM, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Riera R, Colpani V. Associação hidroxycloquina/cloroquina e azitromicina para Covid-19. Revisão sistemática rápida. 2020; <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/18/associacao-hidroxycloquina-cloroquina-e-azitromicina-para-covid-19-revisao-sistemica-rapida/>. Accessed 18 de maio, 2020.
24. Stein C FM, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Riera R, Colpani V. Antibioticoterapia para Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana. 2020; <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/13/antibioticoterapia-para-covid-19-sem-evidencia-de-infeccao-bacteriana-revisao-sistemica-rapida/>. Accessed 18 de maio, 2020.
25. Infectious Diseases Society of America Guidelines (IDSA). Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19. 2020; <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>. Accessed May, 2020.
26. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19. In: Secretaria de Ciência T, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE., Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS., Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT., eds. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
27. WHO. Clinical care for severe acute respiratory infection: toolkit. COVID-19 adaptation. In. Geneva: World Health Organization;; 2020.
28. Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19). COVID-19 Treatment Guidelines. . <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed May, 2020.
29. Chen J, Liu D, Liu P, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. 2020;49(2):215-219.
30. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv*. 2020:2020.2004.2010.20060558.

31. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020:2020.2003.2022.20040758.
32. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv*. 2020:2020.2004.2016.20065920.
33. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
34. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020.
35. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*. 2020;3(4):e208857.
36. 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. *International journal of antimicrobial agents*. 2020:105949.
37. 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 six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101663.
38. Million M, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. 2020.
39. 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. *Medecine et maladies infectieuses*. 2020.
40. 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.
41. Columbia University Kidney Transplant P. Early Description of Coronavirus 2019 Disease in Kidney Transplant Recipients in New York. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2020.

42. Chang D, Saleh M, Gabriels J, et al. Inpatient Use of Ambulatory Telemetry Monitors for COVID-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine and/or Azithromycin. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020.
43. Ramireddy A, Chugh H, Reinier K, et al. Experience with Hydroxychloroquine and Azithromycin in the COVID-19 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. *MedRxiv*. 2020.
44. Lane J, Weaver J, Kostka K, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. *medRxiv*. 2020.
45. Liu Q, Fang X, Tian L, et al. *The effect of Arbidol Hydrochloride on reducing mortality of Covid-19 patients: a retrospective study of real world data from three hospitals in Wuhan*. *Epidemiology*; 2020/04/17/ 2020.
46. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019;68(6):e1-e47.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Protocolo de tratamento de Influenza. In: Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis., ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
48. Dawood FS, Chung JR, Kim SS, et al. Interim Estimates of 2019-20 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness - United States, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(7):177-182.
49. Lewnard JA, Cobey S. Immune History and Influenza Vaccine Effectiveness. *Vaccines (Basel)*. 2018;6(2).
50. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020;382(19):1787-1799.
51. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv*. 2020:2020.2003.2019.20038984.
52. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2020.

53. Lu X, Chen T, Wang Y, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020:2020.2004.2007.20056390.
54. Shang J, Du R, Lu Q, et al. The Treatment and Outcomes of Patients with COVID-19 in Hubei, China: A Multi-Centered, Retrospective, Observational Study. 2020.
55. Wang D, Wang J, Jiang Q, et al. No Clear Benefit to the Use of Corticosteroid as Treatment in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019 : A Retrospective Cohort Study. *medRxiv*. 2020:2020.2004.2021.20066258.
56. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.
57. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
58. Zhou W, Liu Y, Tian D, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):18.
59. Li H, Chen C, Hu F, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2020.
60. Villar J, Ferrando C, Martinez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):267-276.
61. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020.
62. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *Journal of Medical Virology*. 2020;n/a(n/a).
63. Shi X, Lu Y, Li R, et al. Evaluation of Antiviral Therapies for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in Shanghai, China. *J Med Virol*. 2020.
64. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099.
65. Shi C, Wang C, Wang H, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *medRxiv*. 2020:2020.2003.2028.20046144.

66. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *medRxiv*. 2020:2020.2004.2019.20054262.
67. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020.
68. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Advances*. 2019;3(23):3898-3944.
69. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 2020; <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed May, 2020.
70. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015;385(9979):1729-1737.
71. Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*. 2020.
72. Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect*. 2020.
73. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(17):9490-9496.
74. Kelleni MT. Nitazoxanide/Azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for COVID-19 early management. *Pharmacol Res*. 2020:104874.
75. Yeming Wang, Dingyu Zhang, Prof Guanhua Du, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020.
76. Ivan Fan-Ngai Hung, Kwok-Cheung Lung, Eugene Yuk-Keung Tso, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020.
77. Patel A. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. 2020; <https://ssrn.com/abstract=3580524>.

78. Akl EA, Meerpohl JJ, Elliott J, Kahale LA, Schunemann HJ, Living Systematic Review N. Living systematic reviews: 4. Living guideline recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2017;91:47-53.
79. Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)., Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica In: Comitê de Ventilação Mecânica (AMIB) e Comissão de Terapia Intensiva (SBPT). ed2013.

UNCORRECTED PROOF

Quadro 1 - Níveis de evidência conforme sistema GRADE

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

Fonte: GRADE Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach.¹⁹

Quadro 2 - Força da recomendação conforme sistema GRADE

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

Fonte: GRADE Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach.¹⁹

Quadro 3 - Classificação de gravidade da COVID-19

| Classificação | Descrição |
|---|--|
| Infecção assintomática ou pré-sintomática | Teste positivo para SARS-CoV-2, sem apresentar sintomas |
| Doença leve | Presença de quaisquer sinais ou sintomas (ex. febre, tosse, fadiga, dor muscular, cefaléia), mas não apresenta dispneia ou exame de imagem anormal |
| Doença moderada | Evidência de doença do trato respiratório inferior (por avaliação clínica ou exame de imagem) e possui SaO ₂ > 93% em ar ambiente |
| Doença grave | Presença de um dos seguintes fatores: <ul style="list-style-type: none">- Frequência respiratória > 30 movimentos por minuto- SaO₂ ≤ 93% em ar ambiente- Relação PaO₂/FiO₂ < 300- Infiltrado pulmonar > 50% |
| Doença crítica | Presença de falência respiratória, choque séptico, e/ou disfunção de múltiplos órgãos |

SaO₂: Saturação de Oxigênio. PaO₂: Pressão arterial de oxigênio. FiO₂: fração inspirada de oxigênio

Adaptado de: NIH. COVID-19 Treatment Guidelines.²⁸

Quadro 4 - Classificação da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

| | Leve | Moderada | Grave |
|--|--|--------------------------------|-------------------------|
| Tempo de início | Aparecimento súbito dentro de 1 semana após exposição a fator de risco ou aparecimento ou piora de sintomas respiratórios. | | |
| Hipoxemia – Relação PaO ₂ /FiO ₂ | 201-300 com PEEP/CPAP/EPAP ≤ 5 | 101-200 com PEEP/CPAP/EPAP ≤ 5 | ≤ 100 com PEEP/EPAP ≤ 5 |
| Origem do edema | Insuficiência Respiratória não claramente explicada por Insuficiência Cardíaca ou sobrecarga volêmica | | |
| Anormalidades Radiológicas | Opacidades bilaterais <u>não</u> representadas somente por nódulos, derrames, massas ou colapsos lobares/pulmonares; | | |

PEEP: Pressão positiva expiratória final. CPAP: Pressão positiva contínua nas vias aéreas. EPAP: Pressão positiva expiratória nas vias aéreas. PaO₂: Pressão arterial de oxigênio. FiO₂: fração inspirada de oxigênio.

Adaptado de: AMIB. Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica, 2013 ⁷⁹.

Quadro 5 - Resumo das recomendações

Recomendação 1: Sugerimos não utilizar hidroxicloroquina ou cloroquina de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência baixo)

Recomendação 2: Sugerimos não utilizar a combinação de hidroxicloroquina ou cloroquina e azitromicina de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)

Recomendação 3: Recomendamos não utilizar oseltamivir no tratamento do COVID-19, em pacientes sem suspeita de infecção por influenza (recomendação forte, nível de evidência muito baixo)

Recomendação 4: Sugerimos utilizar tratamento empírico com oseltamivir na suspeita de síndrome respiratória aguda grave, ou em síndrome gripal com fatores de risco para complicações, onde não se possa descartar o diagnóstico de influenza (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)

Recomendação 5: Sugerimos não utilizar lopinavir/ritonavir de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência baixo)

Recomendação 6: Sugerimos não utilizar glicocorticosteroides de rotina em pacientes com COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)

Recomendação 7: Sugerimos não utilizar tocilizumabe de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)

Recomendação 8: Recomendamos utilizar profilaxia para tromboembolismo venoso de rotina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, nível de evidência muito baixo)

Recomendação 9: Sugerimos não utilizar heparinas em dose terapêutica de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)

Recomendação 10: Sugerimos não utilizar antibacterianos profilático em pacientes com suspeita ou diagnóstico da COVID-19 (recomendação fraca, nível de evidência muito baixo)

Recomendação 11: Recomendamos utilizar antibacterianos em pacientes com COVID-19, com suspeita de coinfeção bacteriana (recomendação não graduada)

Quadro 6 - Sumário das recomendações e dos seus julgamentos

| Intervenção | Benefício ¹ | Risco ² | Custo ³ | Acesso ⁴ | Evidência ⁵ | Recomendação |
|---|------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------------|----------------------------------|
| Tratamento farmacológico da COVID-19 | | | | | | |
| Hidroxicloroquina (ou Cloroquina) | o | ++ | \$ | ✓✓ | ++oo baixa | ↓ Contra o uso de rotina (fraca) |
| Hidroxicloroquina (ou Cloroquina) + Azitromicina | o | ++ | \$ | ✓✓ | +ooo muito baixa | ↓ Contra o uso de rotina (fraca) |
| Lopinavir/ritonavir | o | + | \$ | ✓ | ++oo baixa | ↓ Contra o uso de rotina (fraca) |
| Oseltamivir | o | o | \$ | ✓✓ | +ooo muito baixa | ↓↓ Contra o uso (forte) |
| Tocilizumabe | o | + | \$\$\$ | ✓ | +ooo muito baixa | ↓ Contra o uso de rotina (fraca) |
| Glicocorticosteroides | o | ++ | \$ | ✓✓ | +ooo muito baixa | ↓ Contra o uso de rotina (fraca) |
| Heparina em doses de anticoagulação | o | ++ | \$\$ ⁶ | ✓✓ | +ooo muito baixa | ↓ Contra o uso de rotina (fraca) |
| Condições associadas à COVID-19 | | | | | | |
| Oseltamivir (suspeita de influenza em quadros graves ou fatores de risco) | + | o | \$ | ✓✓ | +ooo muito baixa | ↑ A favor do uso (fraca) |
| Heparina em doses de profilaxia (hospitalizados) | + | o | \$ | ✓✓ | +ooo muito baixa | ↑↑ A favor do uso (forte) |
| Antibacterianos (profilático) | o | o | \$ | ✓✓ | +ooo muito baixa | ↓ Contra o uso (fraca) |
| Antibacterianos (suspeita de infecção bacteriana) | ++ | o | \$ | ✓✓ | Não avaliada | ↑↑ A favor do uso |

¹ Benefício clínico – o: pequeno ou negligenciável; +: moderado; ++: importante; ² Risco – o: pequeno ou negligenciável; +: moderado; ++: importante; ³ Custos diretos – \$: custos baixos; \$\$: custos moderados; \$\$\$: custos elevados. Avaliação qualitativa, considerando sistema público e saúde suplementar, com base em preços aferidos pelo Painel de Preços do Ministério da Economia, Banco de Preços em Saúde, tabela CMED e preços habituais praticados em mercado; ⁴ Acesso - ✕: indisponível; ✓: disponibilidade limitada no contexto brasileiro, seja do insumo, seja de profissionais com experiência no seu uso; ✓✓: boa disponibilidade no contexto brasileiro; ⁵ Evidência avaliada de acordo com o GRADE. Níveis de confiança na evidência: +++++ alto; ++++o moderado; ++oo baixo; +ooo muito baixo; ⁶ Para custos, considerada anticoagulação terapêutica com heparina de baixo peso molecular, implicando em maiores custos.

Apêndice 1 - Potenciais conflitos de interesses dos participantes da diretriz

Data: 05/05/2020

A lista abaixo é referente aos potenciais conflitos de interesses (CI) do grupo de painelistas e metodologistas relacionados a esta diretriz. A avaliação dos possíveis CI foi determinada por um processo de revisão pelo grupo coordenador do documento. A declaração de potenciais CI foi realizada através do formulário da Organização Mundial da Saúde (<https://www.who.int/about/ethics/declarations-of-interest>).

| Participante | Potencial conflito de interesse | Participação |
|------------------------------|---|--|
| Alexandre Zavascki | Relacionados à diretriz: Membro do comitê diretivo dos estudos COALIZÃO (não remunerado), avaliando hidroxiclороquina, azitromicina, corticoesteróides e tocilizumabe, financiado pelo Ministério da Saúde, EMS e Hospitais Filantrópicos. Não relacionados à diretriz: recebeu financiamento de pesquisa da Pfizer | <input type="radio"/> Painelista |
| Amilton Silva Junior | Não há conflitos de interesse | <input type="radio"/> Painelista |
| Angela Bagattini* | Não há conflitos de interesse | <input type="radio"/> Revisão sistemática |
| Bruno Tavares | Não há conflitos de interesse | <input type="radio"/> Painelista |
| Cassia Garcia Moraes Pagano* | Não há conflitos de interesse | <input type="radio"/> Revisão sistemática |
| Cinara Stein* | Não há conflitos de interesse | <input type="radio"/> Metodologista da diretriz / Revisão sistemática |
| Clovis Cunha | Não relacionados à diretriz: Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) | <input type="radio"/> Painelista |
| Daniela Pachito | Não há conflitos de interesse | <input type="radio"/> Revisão sistemática |
| Débora Graf* | Não há conflitos de interesse | <input type="radio"/> Revisão sistemática |
| Felipe Dal Pizzol | Não relacionados à diretriz: Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) | <input type="radio"/> Painelista |
| Flávia Medeiros* | Não há conflitos de interesse | <input type="radio"/> Revisão sistemática |
| Gabriela Brito* | Não há conflitos de interesse | <input type="radio"/> Revisão sistemática |
| Haliton Oliveira Jr* | Relacionados à diretriz: Fornecimento de medicação pela EMS para pesquisa sobre hidroxiclороquina (Pesquisador no estudo COALIZÃO 5). | <input type="radio"/> Metodologista / Revisão sistemática |
| José Chatkin | Não relacionados à diretriz: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT | <input type="radio"/> Painelista |
| Jessica Matuoka | Não há conflitos de interesse | <input type="radio"/> Revisão sistemática |
| Lays Marra* | Não há conflitos de interesse | <input type="radio"/> Revisão sistemática |
| Leandro Fritscher | Não relacionados à diretriz: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT | <input type="radio"/> Painelista |
| Luciano Azevedo | Relacionados à diretriz: Membro do comitê diretivo dos estudos COALIZÃO (não remunerado), avaliando hidroxiclороquina, azitromicina, corticoesteróides e tocilizumabe, financiado pelo Ministério da Saúde, EMS e Hospitais Filantrópicos. Não relacionados à diretriz: recebeu financiamento de pesquisa da Ache Indústria Farmacêutica | <input type="radio"/> Painelista |
| Maicon Falavigna* | Relacionados à diretriz: Membro do comitê diretivo dos estudos COALIZÃO (não remunerado), avaliando hidroxiclороquina, azitromicina, corticoesteróides e tocilizumabe, financiado pelo Ministério da Saúde, EMS e Hospitais Filantrópicos. Membro GRADE working group. Não relacionados à diretriz: sócio da empresa de | <input type="radio"/> Metodologista da diretriz / Revisão sistemática /Coordenador |

| Participante | Potencial conflito de interesse | Participação |
|---------------------|--|--|
| | consultoria HTAnalyze, tendo executado e recebido honorários de projetos com Roche, PTC Therapeutics, Sanofi, Boehinger e Abbvie. Sócio da empresa de teleconsultoria em saúde Inova médica. | |
| Marcelo Gazzana | | ○ Painelista |
| Michele Nunes | Não relacionados à diretriz: Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) | ○ Painelista |
| Mirian Dalben | Relacionados à diretriz: pesquisadora principal do estudo Solidarity (não remunerado) | ○ Painelista |
| Patrícia Parreira* | Não há conflitos de interesse | ○ Revisão sistemática |
| Rachel Riera* | Não há conflitos de interesse | ○ Metodologista da diretriz / Revisão sistemática |
| Regis Rosa | Relacionados à diretriz: Membro do comitê diretivo dos estudos COALIZÃO (não remunerado), avaliando hidroxiquina, azitromicina, corticoesteróides e tocilizumabe, financiado pelo Ministério da Saúde, EMS e Hospitais Filantrópicos. | ○ Painelista |
| Sergio Cimerman | Relacionados à diretriz: Fornecimento de medicação para pesquisa sobre nitazoxanida Não relacionados à diretriz: recebeu financiamento da MERCK, ABBVIE, UNITED MEDICAL, JANSEEN, PFIZER, NOVARTIS, DR REEDYS, ROCHE, FARMOQUIMICA, APSEN, AMGEM Não relacionados à diretriz: Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) | ○ Painelista |
| Verônica Colpani* | Não há conflitos de interesse | ○ Metodologista da diretriz / Revisão sistemática |

* Participantes não possuíam poder de voto.

Participação nos painéis de recomendações

| PARTICIPANTE* | PAINEL 05/05/2020 | PAINEL 08/05/2020 | PAINEL 13/05/2020 |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Alexandre Zavascki | X | X | X |
| Amilton Silva Junior | | X | X |
| Angela Bagattini | - | - | X |
| Bruno Tavares | X | X | X |
| Cassia Pagano | X | - | X |
| Cinara Stein | X | X | X |
| Clovis Cunha | X | X | X |
| Daniela Pachito | - | - | - |
| Débora Graf | X | - | X |
| Felipe Dal Pizzol | X | | X |
| Flávia Medeiros | - | - | X |
| Gabriela Brito | - | - | |
| Haliton Oliveira Jr | X | X | X |
| Jessica Matuoka | - | - | X |
| José Chatkin | | | |
| Lays Pires Marra | - | - | |
| Leandro Fritscher | X | X | X |
| Luciano Azevedo | X | | |
| Maicon Falavigna | X | X | X |
| Marcelo Gazzana | X | X | X |
| Michele Nunes | X | X | X |
| Mirian Dalben | X | X | |
| Patrícia Parreira | - | - | X |
| Rachel Riera | X | X | X |
| Regis Rosa | X | X | X |
| Sergio Cimerman | X | X | X |
| Verônica Colpani | X | X | X |

*Todos os participantes revisaram e contribuíram com a redação da diretriz e aprovaram o documento final. A reunião do dia 05/05/05 teve duração de 3 horas e incluiu a discussão das questões sobre hidroxicloroquina/cloroquina, tocilizumabe e ritonavir/lopinavir, e discussão dos critérios da gravidade da doença. A reunião do dia 08/05/05 teve duração de 2,5 horas e incluiu a discussão das questões sobre glicocorticoides, hidroxicloroquina/cloroquina associada a azitromicina, oseltamivir e antibioticoterapia. A reunião do dia 13/05/05 teve duração de 1,5 horas e incluiu a discussão da questão sobre heparina e redação do texto.

Apêndice 2 - Estratégias de busca das revisões sistemática

Pergunta 1 - Cloroquina e/ou hidroxiclороquina comparado a tratamento convencional em paciente com infecção pelo COVID-19

Data da busca: 24 de abril de 2020

| Base de dados | Estratégia de busca |
|------------------|---|
| Cochrane Library | <p>#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees #2 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Antimalarials] explode all trees #7 (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine) OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-quinolinyl)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric OR Plaquenil #8 #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9 #3 AND #8</p> |
| Embase | <p>#1 'coronavirinae' OR 'coronavirinae'/exp OR coronavirinae OR 'corona virus'/exp OR 'corona virus' OR 'coronavirus'/exp OR coronavirus OR 'covid-19' OR covid OR 'sars-cov-2' OR coronaviruses OR deltacoronavirus OR deltacoronaviruses OR 'munia coronavirus hku13' OR 'coronavirus hku15' OR 'coronavirus, rabbit' OR 'rabbit coronavirus' OR 'coronaviruses, rabbit' OR 'rabbit coronaviruses' OR 'bulbul coronavirus hku11' OR 'thrush coronavirus hku12'</p> <p>#2 'hydroxychloroquine' OR 'hydroxychloroquine'/exp OR hydroxychloroquine OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline'/exp OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline diphosphate'/exp OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline diphosphate' OR 'chloroquinol'/exp OR chloroquinol OR 'ercoquin'/exp OR ercoquin OR 'hydrochloroquine'/exp OR hydrochloroquine OR 'hydrochloroquine'/exp OR hydrochloroquine OR 'oxychloroquine'/exp OR oxychloroquine OR 'quensyl'/exp OR quensyl OR 'sn 8137'/exp OR 'sn 8137' OR oxychlorochin OR hydroxychlorochin OR plaquenil OR 'hydroxychloroquine sulfate' OR 'hydroxychloroquine sulfate (1:1) salt' OR hidroxicloroquina OR hydroxychloroquinum OR oxichlorochine OR oxichloroquine OR 'chloroquine' OR 'chloroquine'/exp OR chloroquine OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin diphosphate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chloroquinoline' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline diphosphate' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline' OR 'a-cq' OR amokin OR amokine OR anoclor OR aralan OR aralen OR 'aralen hydrochloride' OR 'aralen phosphate' OR aralene OR arechin OR arechine OR arequine OR arthrochin OR arthrochine OR arthroquine OR artrichin OR artrichine OR artriquine OR avloclor OR avoclor OR bemaphata OR bemaphate OR bemasulph OR bipiquin OR cadiquin OR chemochin OR chemochine OR chingamine OR chingaminum OR chloroquine OR chlorochin OR chlorochine OR chlorofoz OR chloroquin OR 'chloroquin phosphate' OR 'chloroquine diphosphate' OR 'chloroquine disulfate' OR 'chloroquine disulfate' OR 'chloroquine hydrochloride' OR 'chloroquine phosphate' OR 'chloroquine streuli' OR 'chloroquine sulfate' OR 'chloroquine sulphate' OR chloroquinesulphate OR 'chloroquini diphosphas' OR 'chloroquinum diphosphoricum' OR chlorquin OR chlorquine OR choloquine OR 'choroquine sulfate' OR 'choroquine sulphate' OR cidanchin OR 'clo-kit junior' OR clorichina OR clorichine OR cloriquine OR clorochina OR delagil OR delagyl OR dichinalex OR diclokin OR diquinalex OR diroquine OR emquin OR genocin OR gontochin OR gontochine OR gontoquine OR heliopar OR imagon OR iroquine OR klorokin OR klorokine OR klorokinofosfat OR lagaquin OR malaquin OR malarex OR malarivon OR malaviron OR maliaquine OR maquine OR mesylith OR mexaquin OR mirquin OR nivachine OR nivaquin OR nivaquine OR 'nivaquine (b)' OR 'nivaquine b' OR 'nivaquine dp' OR 'nivaquine forte' OR 'p roquine' OR quinachlor OR quingamine OR repal OR resochen OR resocheme OR resochin OR 'resochin junior' OR resochina OR resochine OR resochinon OR resoquina OR resoquine OR reumachlor OR roquine OR 'rp 3377' OR rp3377 OR sanoquin OR sanoquine OR silbesan OR siragan OR sirajan OR 'sn 7618' OR sn7618 OR solprina OR solprine OR tresochin OR tresochine OR tresoquine OR trochin OR trochine OR troquine OR 'w 7618' OR w7618 OR 'win 244' OR win244 OR 'antimalarial agent'/exp OR 'antimalarial agent' OR 'anti malaria drug'/exp OR 'anti malaria drug' OR 'antimalaria agent'/exp OR 'antimalaria agent' OR 'antimalaria drug'/exp OR 'antimalaria drug' OR 'antimalaria drug, synthetic'/exp OR 'antimalaria drug, synthetic' OR 'antimalarial'/exp OR antimalarial OR 'antimalarial drug'/exp OR 'antimalarial drug' OR 'antimalarials'/exp OR antimalarials OR 'antipaludean agent'/exp OR 'antipaludean agent' OR 'antiplasmodic agent'/exp OR 'antiplasmodic agent' OR 'synthetic antimalaria</p> |

| | |
|----------------------|--|
| | <p>agent'/exp OR 'synthetic antimalaria agent'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 #3 AND [embase]/lim NOT ((embase)/lim AND [medline]/lim)</p> |
| LILACS | <p>#1 MH:"Coronavirus" OR MH: B04.820.504.540.150\$ OR (Coronavirus) OR "COVID-19" OR (COVID) OR (SARS-CoV-2) OR (Deltacoronavirus) OR (Coronaviruses)</p> <p>#2 MH:"Hydroxychloroquine" OR MH:"Hidroxicloroquina" OR MH:D03.633.100.810.050.180.350\$ OR (Hydroxychloroquine) OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychlorochin) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Plaquenil) OR (Oxicloroquina) OR MH:"Cloroquina" OR MH:"Chloroquine" OR MH:D03.633.100.810.050.180\$ OR (Cloroquina) OR (Chloroquine) OR (Aralen) OR (Arechine) OR (Arequin) OR (Chingamin) OR (Chlorochin) OR (Chloroquine Sulfate) OR (Chloroquine Sulphate) OR (Khingamin) OR (Nivaquine) OR (Sulfate, Chloroquine) OR (Sulphate, Chloroquine) OR MH:"Antimaláricos" OR MH:"Antimalarials" OR MH:D27.505.954.122.250.100.085\$ OR (Antimaláricos) OR (Antimalarials) OR (Agents, Antimalarial) OR (Anti Malarials) OR (Anti-Malarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 in [Lilacs]</p> |
| MEDLINE (via PubMed) | <p>#1 "Coronavirus"[Mesh] OR "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"</p> <p>#2 "Hydroxychloroquine"[Mesh] OR (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxychlorochine) OR (Oxychloroquine) OR "Chloroquine"[Mesh] OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR "Antimalarials"[Mesh] OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-quinolinyl) -N1, N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric</p> <p>#3 #1 AND #2</p> |
| OpenGrey | <p>#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)</p> |
| ClinicalTrials.gov | <p>#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)</p> <p>#2 Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial</p> <p>#3 #1 AND #2</p> |
| WHO-ICTRP* | <p>#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)</p> <p>#2 Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial</p> <p>#3 #1 AND #2</p> |

*WHO-ICTRP - a busca realizada em 19 de março de 2020; não foi possível atualizar devido a base estar indisponível

Pergunta 2 - Hidroxicloroquina/cloroquina + azitromicina comparado a não utilizar em paciente com infecção pelo COVID-19

Data da busca: 28 de abril de 2020

| Base de dados | Estratégia de busca |
|----------------------|--|
| MEDLINE (via PubMed) | <p>#1 "Coronavirus"[Mesh] OR "Covid-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" OR "novel coronavirus" OR "covid-19" OR "sarscov 2" OR "Betacoronavirus*"</p> <p>#2 "Anti-Bacterial Agents" [mesh] OR "Anti-Bacterial Agents" OR "Agents, Anti-Bacterial" OR "Anti-Bacterial Agents" OR "Antibacterial Agents" OR "Agents, Antibacterial" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Compounds, Anti-Bacterial" OR "Bacteriocidal Agents" OR "Agents, Bacteriocidal" OR "Bacteriocides" OR "Anti-Mycobacterial Agents" OR "Agents, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agents" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Agents, Antimycobacterial" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "antimicrobials" OR "antibacterials" OR "Azithromycin" [mesh] OR "Azythromycin" OR "Sumamed" OR "Toraseptol" OR "Vinzam" OR "CP-62993" OR "CP 62993" OR "CP62993" OR "Zithromax" OR "Azitrocin" OR "Azadose" OR "Ultreon" OR "Zitromax" OR "Azithromycin Dihydrate" OR "Dihydrate, Azithromycin" OR "Azithromycin Monohydrate" OR "Monohydrate, Azithromycin" OR "Goxal" OR "Zentavion"</p> <p>#3 "Hydroxychloroquine"[Mesh] OR (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine) OR "Chloroquine"[Mesh] OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR "Antimalarials"[Mesh] OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-quinoliny)-N1,N1-diethyl-1,4- pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p> |
| Embase | <p>#1 ('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'Covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2') AND [embase]/lim</p> <p>#2 'antibiotic agent'/exp OR 'azithromycin'/exp OR 'Antibiotics' OR 'Antibiotic'</p> <p>#3 'hydroxychloroquine' OR 'hydroxychloroquine'/exp OR hydroxychloroquine OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline'/exp OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline diphosphate'/exp OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline diphosphate' OR 'chloroquinol'/exp OR chloroquinol OR 'ercoquin'/exp OR ercoquin OR 'hydrochloroquine'/exp OR hydrochloroquine OR 'hydrochloroquine'/exp OR hydrochloroquine OR 'oxychloroquine'/exp OR oxychloroquine OR 'quensyl'/exp OR quensyl OR 'sn 8137'/exp OR 'sn 8137' OR oxychlorochin OR hydroxychlorochin OR plaquenil OR 'hydroxychloroquine sulfate' OR 'hydroxychloroquine sulfate (1:1) salt' OR hidroxicloroquina OR hydroxychloroquinum OR oxichlorochine OR oxichloroquine OR 'chloroquine' OR 'chloroquine'/exp OR chloroquine OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin diphosphate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chloroquinoline' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline diphosphate' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline' OR 'a-cq' OR amokin OR amokine OR anoclor OR aralan OR aralen OR 'aralen hydrochloride' OR 'aralen phosphate' OR aralene OR arechin OR arechine OR arequine OR arthrochin OR arthrochine OR arthroquine OR artrichin OR artrichine OR artriquine OR avloclor OR avoclor OR bemaphata OR bemaphate OR bemasulph OR bipiquin OR cadiquin OR chemochin OR chemochine OR chingamine OR chingaminum OR chloraquine OR chlorochin OR chlorochine OR chlorofoz OR chloroquin OR 'chloroquin phosphate' OR 'chloroquine diphosphate' OR 'chloroquine disulfate' OR 'chloroquine disulphate' OR 'chloroquine hydrochloride' OR 'chloroquine phosphate' OR 'chloroquine streuli' OR 'chloroquine sulfat' OR 'chloroquine sulphate' OR chloroquinesulphate OR 'chloroquini diphosphas' OR 'chloroquinum diphosphoricum' OR chlorquin OR chlorquine OR choloquine OR 'choroquine sulfate' OR 'choroquine sulphate' OR cidanchin OR 'clo-kit junior' OR clorichina OR clorichine OR cloriquine OR clorochina OR delagyl OR delagyl OR dichinalex OR diclokin OR diquinalex OR diroquine OR emquin OR genocin OR gontochin OR gontochine OR gontoquine OR heliobar OR imagon OR iroquine OR klorokin OR klorokine OR klorokinofosfat OR lagaquin OR malaquin OR malarex OR malarivon OR malaviron OR maliaquine OR maquine OR mesylith OR mexaquin OR mirquin OR nivachine OR nivaquin OR nivaquine (b) OR 'nivaquine (b)' OR 'nivaquine dp' OR 'nivaquine forte' OR 'p roquine' OR quinachlor OR quingamine OR repal OR resoche OR resoche OR resoche OR resochein OR 'resochein junior' OR resoquina OR resoquine OR resoquinon OR resoquina OR resoquine OR reumachlor OR roquine OR 'rp 3377' OR rp3377 OR sanoquin OR sanoquine OR silbesan OR siragan OR sirajan OR 'sn 7618' OR sn7618 OR solprina OR solprine OR tresochin OR tresochine OR tresoquine OR trochin OR trochine OR troquine OR 'w 7618' OR w7618 OR 'win 244' OR win244 OR 'antimalarial agent'/exp OR 'antimalarial agent' OR 'anti malaria drug'/exp OR 'anti malaria drug' OR</p> |

| | |
|--------------------|---|
| | <p>'antimalaria agent'/exp OR 'antimalaria agent' OR 'antimalaria drug'/exp OR 'antimalaria drug' OR 'antimalaria drug, synthetic'/exp OR 'antimalaria drug, synthetic' OR 'antimalarial'/exp OR antimalarial OR 'antimalarial drug'/exp OR 'antimalarial drug' OR 'antimalarials'/exp OR antimalarials OR 'antipaludean agent'/exp OR 'antipaludean agent' OR 'antiplasmodic agent'/exp OR 'antiplasmodic agent' OR 'synthetic antimalaria agent'/exp OR 'synthetic antimalaria agent'</p> <p>#3 #1 AND #3 AND #4</p> |
| Cochrane Library | <p># 1 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees</p> <p>#3 "Covid-19" OR (Covid) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Azithromycin] explode all trees</p> <p>#7 #5 OR #6</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Antimalarials] explode all trees</p> <p>#11 (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine) OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chlozoquine OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-quinoliny)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric OR Plaquenil</p> <p>#12 #8 OR #9 OR #10 OR #11</p> <p>#4 AND #7 AND #12</p> |
| Medrxiv | <p>("Anti-Bacterial Agents" OR antibiotics OR Azithromycin) AND (Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial)</p> |
| OpenGrey | <p>("Anti-Bacterial Agents" OR antibiotics OR Azithromycin) AND (Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial)</p> |
| ClinicalTrials.gov | <p>Covid 19 OR Covid-19 OR SARS-CoV 2 OR SARS-CoV-2 OR nCoV 2019 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 / ("Anti-Bacterial Agents" OR antibiotics OR Azithromycin) AND (Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial)</p> |

Pergunta 3 - Oseltamivir comparado a não utilizar em paciente com infecção pelo COVID-19

Pergunta 4 - Lopinavir+Ritonavir comparado a cuidados padrão em paciente com infecção pelo COVID-19

Data da busca: 27 de abril de 2020

| Base de dados | Estratégia de busca |
|----------------------|---|
| Cochrane Library | <p>#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees</p> <p>#2 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" OR "SARS CoV"</p> <p>#3 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees OR corticosteroid OR Glucocorticoids OR hydrocortisone OR MeSH descriptor: [Hydroxycorticosteroids] explode all trees OR Hydroxycorticosteroids OR MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees OR MeSH descriptor: [Beclomethasone] explode all trees OR Beclomethasone OR MeSH descriptor: [Fluticasone] explode all trees OR Fluticasone OR MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees OR Budesonide OR MeSH Descriptor:[Methylprednisolone] explode all trees OR Methylprednisolone OR MeSH descriptor: [Hydrocortisone] explode all trees OR cortisol OR Hydrocortisone</p> <p>#6 #4 AND #5</p> |
| Embase | <p>#1 ('corticosteroid'/exp OR 'corticosteroid' OR 'hydrocortisone'/exp OR 'hydrocortisone' OR 'prednisone'/exp OR 'prednisone' OR 'prednisolone'/exp OR 'prednisolone' OR 'beclomethasone'/exp OR 'beclomethasone' OR 'fluticasone'/exp OR 'fluticasone' OR 'budesonide'/exp OR 'budesonide' OR 'corticosteroids'/exp OR 'corticosteroids' OR 'methylprednisolone'/exp OR 'methylprednisolone' OR 'corticoids' OR 'cortisol'/exp OR 'cortisol') AND [embase]/lim</p> <p>#2 ('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2')</p> <p>#3 #1 AND #2</p> |
| Medrxiv | <p>#1("SARS CoV" OR "SARS CoV 2" OR "COVID-19")</p> <p>#2 (corticosteroid OR hydrocortisone OR prednisone OR beclomethasone OR budesonide OR fluticasone OR methylprednisolone OR cortisol)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> |
| MEDLINE (via PubMed) | <p>#1 (((novel coronavirus OR covid-19 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sarscov 2)))</p> <p>#2 ("Adrenal Cortex Hormones"[Mesh] OR "Hydrocortisone"[Mesh] OR "Prednisone"[Mesh] OR "Prednisolone"[Mesh] OR "Beclomethasone"[Mesh] OR "Fluticasone"[Mesh] OR "Budesonide"[Mesh] OR corticosteroids OR "Methylprednisolone"[Mesh] OR methylprednisolone OR corticoids OR cortisol OR Hydrocortisone OR prednisone OR prednisolone OR beclomethasone OR fluticasone OR budesonide)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> |
| OpenGrey | <p>#1 (corticosteroid OR hydrocortisone OR prednisone OR beclomethasone OR budesonide OR fluticasone OR methylprednisolone OR cortisol)</p> <p>#2 (covid-19 OR SARS-CoV2 OR SARS-CoV OR severe acute respiratory syndrome coronavirus)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> |
| ClinicalTrials.gov | corticosteroid OR hydrocortisone OR prednisone OR beclomethasone OR budesonide OR fluticasone OR methylprednisolone OR cortisol COVID 19 OR COVID-19 OR SARS-CoV 2 OR SARS-CoV-2 OR nCoV 2019 OR severe acute respiratory syndrome |

| | |
|--|---------------|
| | coronavirus 2 |
|--|---------------|

UNCORRECTED PROOF

Pergunta 5 - Corticoides comparado a não utilizar em paciente com infecção pelo COVID-19

Data da busca: 27 de abril de 2020

| Base de dados | Estratégia de busca |
|--------------------|---|
| Medline via Pubmed | <p>#1 (((novel coronavirus OR covid-19 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sarscov 2)))</p> <p>#2 ("Adrenal Cortex Hormones"[Mesh] OR "Hydrocortisone"[Mesh] OR "Prednisone"[Mesh] OR "Prednisolone"[Mesh] OR "Beclomethasone"[Mesh] OR "Fluticasone"[Mesh] OR "Budesonide"[Mesh] OR corticosteroids OR "Methylprednisolone"[Mesh] OR methylprednisolone OR corticoids OR cortisol OR Hydrocortisone OR prednisone OR prednisolone OR beclomethasone OR fluticasone OR budesonide)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> |
| Embase | <p>#1 ('corticosteroid'/exp OR 'corticosteroid' OR 'hydrocortisone'/exp OR 'hydrocortisone' OR 'prednisone'/exp OR 'prednisone' OR 'prednisolone'/exp OR 'prednisolone' OR 'beclomethasone'/exp OR 'beclomethasone' OR 'fluticasone'/exp OR 'fluticasone' OR 'budesonide'/exp OR 'budesonide' OR 'corticosteroids'/exp OR 'corticosteroids' OR 'methylprednisolone'/exp OR 'methylprednisolone' OR 'corticoids' OR 'cortisol'/exp OR 'cortisol') AND [embase]/lim</p> <p>#2 'sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> |
| Cochrane Library | <p>#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees</p> <p>#2 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" OR "SARS CoV"</p> <p>#3 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees OR corticosteroid OR Glucocorticoids OR hydrocortisone OR MeSH descriptor: [Hydroxycorticosteroids] explode all trees OR Hydroxycorticosteroids OR MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees OR MeSH descriptor: [Beclomethasone] explode all trees OR Beclomethasone OR MeSH descriptor: [Fluticasone] explode all trees OR Fluticasone OR MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees OR Budesonide OR MeSH Descriptor:[Methylprednisolone] explode all trees OR Methylprednisolone OR MeSH descriptor: [Hydrocortisone] explode all trees OR cortisol OR Hydrocortisone</p> <p>#6 #4 AND #5</p> |
| Medrxiv | <p>#1("SARS CoV" OR "SARS CoV 2" OR "COVID-19")</p> <p>#2 (corticosteroid OR hydrocortisone OR prednisone OR beclomethasone OR budesonide OR fluticasone OR methylprednisolone OR cortisol)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> |
| OpenGrey | <p>#1 (corticosteroid OR hydrocortisone OR prednisone OR beclomethasone OR budesonide OR fluticasone OR methylprednisolone OR cortisol)</p> <p>#2. (covid-19 OR SARS-CoV2 OR SARS-CoV OR severe acute respiratory syndrome coronavirus)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> |
| ClinicalTrials.gov | <p>corticosteroid OR hydrocortisone OR prednisone OR beclomethasone OR budesonide OR fluticasone OR methylprednisolone OR cortisol COVID 19 OR COVID-19 OR SARS-CoV 2 OR SARS-CoV-2 OR nCoV 2019 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</p> |

Pergunta 6 - Tocilizumabe comparado a não utilizar em paciente com infecção pelo COVID-19

Data da busca: 22 de abril de 2020

| Base de dados | Estratégia de busca |
|----------------|---|
| Medline | ((Coronavirus disease 2019 OR covid-19 OR covid 19 OR nCoV-2019 OR Severe acute respiratory syndrome coronavirus OR SARS-Cov-2 OR SARS-CoV2)) AND ("tocilizumab" [Supplementary Concept] OR tocilizumab OR tocilizumabe) |
| Embase | 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR 'covid-19' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR 'ncov-2019' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' OR 'sars-cov-2' OR 'sars-cov2') AND [embase]/lim AND 'tocilizumab'/exp OR 'tocilizumab') AND [embase]/lim |
| ClinicalTrials | tocilizumab COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR nov-2019 OR COVID 19 |

UNCORRECTED PROOF

Pergunta 7 - Heparinas comparado a não utilizar em paciente com infecção pelo COVID-19

Data da busca: 30 de abril de 2020

| Base de dados | Estratégia de busca |
|----------------------|---|
| Cochrane Library | #1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees #2 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" #3 #1 OR #2 #4 Review or Trials |
| Embase | #1 'coronaviridae'/exp OR 'coronavirus' OR 'coronaviridae' OR 'covid-19' OR covid OR coronavirus OR 'sars cov 2' OR coronaviruses OR deltacoronavirus OR deltacoronaviruses OR 'munia coronavirus hku13' OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR 'bulbul coronavirus hku11' OR 'thrush coronavirus hku12' #2 'anticoagulant agent'/exp OR anticoagulants OR anticoagulant OR (Anticoagulation Agents) OR (Agents, Anticoagulation) OR (Anticoagulant Agents) OR (Agents, Anticoagulant) OR (Anticoagulant Drugs) OR (Drugs, Anticoagulant) OR (Indirect Thrombin Inhibitors) OR (Inhibitors, Indirect Thrombin) OR (Thrombin Inhibitors, Indirect) #3 'heparin'/exp 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) #4 'low molecular weight heparin'/exp OR (Heparin, Low-Molecular-Weight) OR (Heparin, Low Molecular Weight) OR 'lmwh' OR (Low Molecular Weight Heparin) OR (Low-Molecular-Weight Heparin) #5 'enoxaparin'/exp 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' #6 #2 OR #3 OR #4 OR #5 #7 #1 AND #6 #8 #7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) |
| Medrxiv | "Heparin OR enoxaparin OR anticoagulant OR anticoagulants" (Abstract or Title) |
| MEDLINE (via PubMed) | #1 "Coronavirus"[Mesh] OR "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" #2 "Anticoagulants"[Mesh] OR Anticoagulants OR Anticoagulant OR (Anticoagulation Agents) OR (Agents, Anticoagulation) OR (Anticoagulant Agents) OR (Agents, Anticoagulant) OR (Anticoagulant Drugs) OR (Drugs, Anticoagulant) OR (Indirect Thrombin Inhibitors) OR (Inhibitors, Indirect Thrombin) OR (Thrombin Inhibitors, Indirect) #3 "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) #4 "Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh] OR (Heparin, Low-Molecular-Weight) OR (Heparin, Low Molecular Weight) OR "LMWH" OR (Low Molecular Weight Heparin) OR (Low-Molecular-Weight Heparin) #5 "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" #6 "Nadroparin"[Mesh] OR Nadroparine OR "Nadroparin Calcium" OR "Calcium, Nadroparin" OR Fraxiparin OR Fraxiparine #7 "Dalteparin"[Mesh] OR Tedelparin OR "Dalteparin Sodium" OR "Sodium, Dalteparin" OR Fragmin OR Fragmine #8 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9 #1 AND #8 |
| OpenGrey | #1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR "SARS-CoV-2" OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "SARS CoV 2" |
| ClinicalTrials.gov | #1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) #2 (Anticoagulants) OR Heparin OR (Heparin, Low-Molecular-Weight) OR (Enoxaparin) |

| | |
|-------------------------------------|---|
| | #3 #1 AND #2 |
| WHO Trial Registry Network COVID-19 | #1 (Anticoagulants) OR (Anticoagulant) #2 Heparin #3 (Heparin, Low-Molecular-Weight) OR Enoxaparin #4 #3 OR #2 OR #1 |

UNCORRECTED PROOF

Pergunta 8 - Antibioticoterapia comparado a não utilizar em paciente com COVID-19 sem evidência de infecção bacteriana

Data da busca: 27 de abril de 2020

| Base de dados | Estratégia de busca |
|----------------------|---|
| MEDLINE (via PubMed) | <p>#1 "Coronavirus"[Mesh] OR "Covid-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" OR "novel coronavirus" OR "covid 19" OR "sarscov 2" OR "Betacoronavirus"</p> <p>#2 "Anti-Bacterial Agents" [mesh] OR "Anti-Bacterial Agents" OR "Agents, Anti-Bacterial" OR "Anti-Bacterial Agents" OR "Antibacterial Agents" OR "Agents, Antibacterial" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Compounds, Anti-Bacterial" OR "Bacteriocidal Agents" OR "Agents, Bacteriocidal" OR "Bacteriocides" OR "Anti-Mycobacterial Agents" OR "Agents, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agents" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Agents, Antimycobacterial" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "antimicrobials" OR "antibacterials" OR "Azithromycin" [mesh] OR "Azythromycin" OR "Sumamed" OR "Toraseptol" OR "Vinzam" OR "CP-62993" OR "CP 62993" OR "CP62993" OR "Zithromax" OR "Azitrocin" OR "Azadose" OR "Ultreon" OR "Zitromax" OR "Azithromycin Dihydrate" OR "Dihydrate, Azithromycin" OR "Azithromycin Monohydrate" OR "Monohydrate, Azithromycin" OR "Goxal" OR "Zentavion" OR "Vancomycin" OR "Ceftriaxone" [mesh] OR "Ceftriaxone" OR "Cefepime" [mesh] OR "Cefepime" OR "Levofloxacin" [mesh] OR "Levofloxacin" OR "Fluoroquinolones" [mesh] OR "Fluoroquinolones" OR "Amoxicillin" [mesh] OR "Amoxicillin" OR "Ciprofloxacin" [mesh] OR "Ciprofloxacin" OR "Cephalexin" [mesh] OR "Cephalexin" OR "Tetracycline" [mesh] OR "Tetracycline"</p> <p>#3 #1 AND #2</p> |
| Embase | <p>#1 ('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2') AND [embase]/lim</p> <p>#2 'tetracycline'/exp OR 'cefalexin'/exp OR 'ciprofloxacin'/exp OR 'amoxicillin'/exp OR 'quinolone derivative'/exp OR 'levofloxacin'/exp OR 'cefepime'/exp OR 'ceftriaxone'/exp OR 'vancomycin'/exp OR 'antibiotic agent'/exp OR 'azithromycin'/exp OR 'Antibiotics' OR 'Antibiotic'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> |
| Cochrane | <p># 1 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees</p> <p>#3 "Covid-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Azithromycin] explode all trees</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Azithromycin] explode all trees</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Ceftriaxone] explode all trees</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Cefepime] explode all trees</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Cefepime] explode all trees</p> <p>#11 MeSH descriptor: [Fluoroquinolones] explode all trees</p> <p>#12 MeSH descriptor: [Amoxicillin] explode all trees</p> <p>#13 MeSH descriptor: [Ciprofloxacin] explode all trees</p> <p>#14 MeSH descriptor: [Cephalexin] explode all trees</p> <p>#15 MeSH descriptor: [Tetracyclines] explode all trees</p> <p>#16 MeSH descriptor: [Doxycycline] explode all trees</p> <p>#17 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16</p> <p>#18 #4 AND #17</p> |
| Medrxiv | (SARS CoV OR SARS CoV 2 OR Covid-19) AND ("Anti-Bacterial Agents" OR antibiotics) |
| OpenGrey | (covid19 OR SARS-CoV2 OR SARS-CoV OR MERS-CoV OR severe acute respiratory syndrome coronavirus OR middle east respiratory syndrome coronavirus) AND antibiotics |
| ClinicalTrials.gov | COVID 19 OR Covid-19 OR SARS-CoV 2 OR SARS-CoV-2 OR nCoV 2019 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 / |

Apêndice 3 - Avaliação da certeza da evidência de acordo com o GRADE

Pergunta 1 - Cloroquina e/ou hidroxicloroquina comparado a tratamento convencional em paciente com infecção pelo COVID-19

Bibliografia: Chen J. et al., 2020a¹; Chen et al., 2020b²; Tang W. et al., 2020³; Gautret P. et al., 2020a⁴; Mercurio et al., 2020⁵; Geleris et al., 2020⁶

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|---|-------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|--|-------------------------|--------------------------|--|---------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | cloroquina e/ou hidroxicloroquina | tratamento convencional | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Mortalidade relacionada com COVID-19 (seguimento: média 14 dias) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | Os autores não relataram mortes nos dois grupos aos 14 dias de acompanhamento. | | | | ⊕○○○ MUITO BAIXA | CRÍTICO |
| Tempo até a intubação ou morte (seguimento: mediana 22,5 dias) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Estudo observacional | grave ^c | não grave | não grave | Grave ^d | | 262/811 (32.3%) | 84/565 (14.9%) | HR 1.00 (0.76 para 1.32) | 0 menos por 1 (de 66 menos para 79 mais) | ⊕⊕○○ BAIXA | CRÍTICO |

Eventos adversos (quaisquer) (seguimento: média 14 dias)

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|----------------------|-------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|---|-------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | cloroquina e/ou hidroxicloroquina | tratamento convencional | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| 3 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^e | não grave | não grave | grave ^f | nenhum | Chen et al., 2020a: Houve três eventos adversos menores no grupo controle (aumento da creatinina, anemia, elevação do aspartato aminotransferase) e quatro eventos adversos menores no grupo hidroxicloroquina (diarrea [2], interrupção do tratamento devido à deterioração do estado clínico [1] e elevação do aspartato aminotransferase [1]. Chen et al., 2020b: Dois eventos adversos menores no grupo hidroxicloroquina: rash cutâneo [1] e cefaléia [1]). Tang et al., 2020: 30% dos participantes no grupo hidroxicloroquina apresentaram eventos adversos e 8,8% no grupo controle. Evento adverso mais comum foi diarrea (10%). | | | | ⊕○○○ MUITO BAIXA | CRÍTICO |

Desfecho laboratorial Negativação de detecção viral (PCR)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|------------------------|--------------------|--------|---------------|---------------|------------------------------------|--|---------------------|------------|
| 2 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^e | não grave | não grave ^g | grave ⁱ | nenhum | 51/90 (56.7%) | 54/90 (60.0%) | RR 0.94 (0.78 para 1.13) | 36 menos por 1.000 (de 132 menos para 78 mais) | ⊕○○○ MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|------------------------|--------------------|--------|---------------|---------------|------------------------------------|--|---------------------|------------|

Desfecho laboratorial Tempo para negativação de detecção viral (PCR) (seguimento: média 7 dias)

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|---|--|--|--|---------------------|------------|
| 2 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^e | não grave | não grave | grave ⁱ | nenhum | Chen et al., 2020b: Não foram relatados dados suficientes para análises. Duração média de infecção no grupo hidroxicloroquina foi de 4 dias (1o quartil = 1; 3o quartil = 9) versus 2 dias (1o quartil = 1; 3o quartil = 4) no grupo controle. Tang et al., 2020: Hidroxicloroquina: mediana 8 dias. Controle: mediana 7 dias (hazard ratio: 0,846, IC 95%: 0,58 a 1,23; p = 0,341). | | | | ⊕○○○ MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|---|--|--|--|---------------------|------------|

Eventos adversos_prolongamento QT

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|----------------------|------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|--|-------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | cloroquina e/ou hidroxicloroquina | tratamento convencional | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| 1 | estudo observacional | grave ^j | não grave | não grave | grave ^k | Nenhum | 7/37 pacientes (19%) dos pacientes que receberam hidroxicloroquina (monoterapia) desenvolveram intervalo QT >= 500 milissegundos. 3 pacientes (3%) tiveram mudança em QTc>=60 milissegundos (Mercurio et al, 2020) | | | | ⊕○○○ MUITO BAIXA | CRÍTICO |

IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo

Explicações

a. Desfecho duro, não influenciado pelo delineamento aberto do estudo. Para eventos adversos, devemos considerar o alto risco de viés de desempenho. Risco pouco claro de viés de detecção e seleção.; b. Estudo pequeno, nenhum evento foi observado nos dois grupos; c. Risco de viés grave relacionado à seleção dos participantes e classificação das intervenções d. Intervalo de confiança amplo. e. Alto risco de viés de desempenho. Risco pouco claro de viés de detecção e seleção ; f. Pequeno tamanho amostral (92 pacientes), poucos eventos. ; g. O ensaio clínico não randomizado também incluído nesta revisão [Gautret 2020a] relatou taxa de negatização de carga viral de 70% do grupo hidroxicloroquina versus 12,5% no grupo controle (p = 0,001, após 6 dias) ; h. Pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo, incluindo benefício e malefício importante ; i. Pequeno tamanho amostral, poucos eventos.; j. Estudo não randomizado, não há comparador, mas assume-se que a taxa de prolongamento QT na ausência de tratamento seja baixa. k. Estudo com N pequeno

Pergunta 2 - Hidroxicloroquina/cloroquina + azitromicina comparado a não utilizar em paciente com infecção pelo COVID-19

Bibliografia: Borba et al., 2020⁷; Million et al., 2020⁸; Lane et al., 2020⁹; Gautret et al., 2020b¹⁰; Molina JM et al., 2020¹¹; Chorin E et al., 2020¹²; Columbia University Kidney Transplant Program, 2020¹³; Gabriels et al., 2020¹⁴; Ramireddy et al., 2020¹⁵; Chang et al., 2020¹⁶; Gautret et al., 2020a⁴.

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|----------------------|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|---|--------------|-------------------|-------------------|---------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | hidroxicloroquina/cloroquina + azitromicina | não utilizar | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |

Negativação de detecção viral (PCR)

| | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|--------|--|---------------------|------------|
| 3 | estudo observacional | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | <p>Million et al., 2020: Dos 1061 pacientes avaliados, após dez dias de tratamento com hidroxicloroquina + azitromicina, a persistência do derramamento viral foi observada em 47 pacientes (4,4%).</p> <p>Gautret et al.; 2020a: O grupo hidroxicloroquina + azitromicina teve 100% de pacientes negativados (n=6/6) em comparação ao grupo hidroxicloroquina 57,1% (n=8/14).</p> <p>Gautret et al., 2020b: Dos 80 pacientes, após o tratamento hidroxicloroquina + azitromicina, observou-se uma queda rápida da carga viral nasofaríngea, com 83% de negativos no 7^a dia e 93% no 8^a dia.^b</p> | ⊕○○○ MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
|---|----------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|--------|--|---------------------|------------|

Mortalidade cardiovascular

| | | | | | | | | | |
|---|----------------------|-----------|-----------|--------------------|-----------|------------------|--|---------------|---------|
| 1 | estudo observacional | não grave | não grave | grave ^c | não grave | forte associação | Lane et al., 2020: Uma análise retrospectiva com 130 mil pacientes com artrite reumatóide mostrou um risco de morte cardiovascular 119% maior em 30 dias (HR2,19 [1,22-3,94] com a associação de hidroxicloroquina + azitromicina em comparação com hidroxicloroquina + amoxicilina. | ⊕⊕○○ BAIXA | CRÍTICO |
|---|----------------------|-----------|-----------|--------------------|-----------|------------------|--|---------------|---------|

Mortalidade por todas as causas

| | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|--------|---|---------------------|---------|
| 6 | estudo observacional | grave ^d | não grave | não grave | não grave | nenhum | Efeito combinado de seis estudos observacionais (Million et al., 2020, Gautret et al., 2020b, Molina et al., 2020, Chorin et al., 2020, Columbia University Kidney Transplant Program, 2020, Borba et al., 2020) observou -se 35 mortes num total de 1342 pacientes incluídos. | ⊕○○○ MUITO BAIXA | CRÍTICO |
|---|----------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|--------|---|---------------------|---------|

| Avaliação da certeza | | | | | | | Número de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|----------------------|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|---|--------------|-------------------|-------------------|---------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | hidroxicloroquina/cloroquina + azitromicina | não utilizar | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |

Morbidade cardiovascular (arritmias, fibrilação atrial, alongamento QTc, insuficiência cardíaca)

| | | | | | | | | | |
|---|----------------------|-----------|-----------|--------------------|-----------|------------------|---|---------------|---------|
| 6 | estudo observacional | não grave | não grave | grave ^a | não grave | forte associação | <p>Lane et al., 2020: Uma análise retrospectiva com 130 mil pacientes com artrite reumatóide mostrou aumento no risco de angina (HR 1,15 [IC 95% 1,05-1,26]) e insuficiência cardíaca (HR 1,22 [IC 95% 1,02-1,45]) com associação de hidroxicloroquina + azitromicina.</p> <p>Million et al., 2020: Dos 1061 pacientes utilizando associação de hidroxicloroquina + azitromicina, nenhum paciente apresentou toxicidade cardíaca.</p> <p>Borba et al., 2020: 11/73 pacientes tratados com alta e baixa doses de cloroquina + ceftriaxona + azitromicina apresentaram um intervalo QTc > 500ms.</p> <p>Chorin et al., 2020: Dos 84 pacientes tratados utilizando a combinação de hidroxicloroquina + azitromicina, 30% dos pacientes apresentaram aumento de QTc em mais de 40ms. Em 11% dos pacientes, o QTc aumentou para > 500 ms.</p> <p>Chang 2020: Ao longo de 295 pacientes-dia, houve 28 alertas urgentes para 18 (15,4%) pacientes. A fibrilação atrial com resposta ventricular rápida foi a mais comum (15, 53,6%). Houve cinco (17,9%) alertas para QTc > 500ms.</p> <p>Ramireddy et al., 2020: Dos 98 pacientes incluídos no estudo, 61 pacientes fizeram uso de hidroxicloroquina mais azitromicina. As alterações no QTc foram mais altas com a combinação dos dois fármacos, porém não significativo, quando comparado com o grupo de pacientes que receberam só azitromicina (n=27).^e</p> | ⊕⊕○○ BAIXA | CRÍTICO |
|---|----------------------|-----------|-----------|--------------------|-----------|------------------|---|---------------|---------|

IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo

Explicações

a. Gautret et al., 2020a possui risco sério de viés para vários domínios considerados na avaliação. b. O estudo Lane et al., 2020 incluiu pacientes com artrite reumatóide. c. Série de casos com 10 pacientes. Após o tratamento com a combinação de hidroxicloroquina (600mg) + azitromicina (500 mg no 1º dia, 250 nos próximos 4 dias), 8 pacientes (80%, IC de 95%: 49-94) apresentaram detecção viral positiva após avaliação com

PCR (Molina et al., 2020). d. Borba, et al, 2020 avaliaram HCQ 600 bid versus HCQ 450 bid (ambos os braços com associação com AZT), havendo interrupção precoce no grupo de dose alta por aumento de mortalidade. e. Gabriels et al., 2020: Mulher de 72 anos com história de fibrilação atrial recebendo hidroxicloroquina mais azitromicina, realizou monitoramento de eletrocardiograma duas vezes por dia através de telemetria. No segundo dia, depois da primeira dose do medicamento, paciente apresentou um episódio de arritmia. Paciente foi medicada e retornou ao ritmo sinusal. Seu tratamento com hidroxicloroquina mais azitromicina foi continuado, sem mais eventos arritmicos apresentando uma QTc estável. Molina et al., 2020: 1/11 pacientes a combinação de hidroxicloroquina (600mg) + azitromicina (500 mg no 1º dia, 250 nos próximos 4 dias) foi descontinuada após 4 dias devido a um prolongamento do intervalo QT de 405 ms antes do tratamento para 460 e 470 ms após a combinação

Pergunta 3 - Oseltamivir comparado a não utilizar em paciente com infecção pelo COVID-19

Bibliografia: Liu et al., 2020¹⁷

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância | | |
|----------------------------|------------------------|--------------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|---|----------------|---------------------------------------|--|-------------|-------------|-------------|---------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | oseltamivir | não utilizar | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | | | |
| Melhora radiológica | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | estudo observacional | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | Oseltamivir (55 pacientes) x não uso (271 pacientes): 41,18% x 43,34% | | ⊕○○○ | | MUITO BAIXA | IMPORTANTE | | |
| Mortalidade | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | estudo observacional | grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | 8/66 (12.1%) | 84/516 (16.3%) | OR 0.713 (0.282 para 1.589) | 41 menos por 1.000 (de 111 menos para 73 mais) | ⊕○○○ | | MUITO BAIXA | CRÍTICO |

IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo. Explicações: a. Alto risco de viés devido seleção, comparabilidade, verificação da exposição, controle de confundidores e aferição dos desfechos.

Pergunta 4 - Lopinavir+Ritonavir comparado a cuidados padrão em paciente com infecção pelo COVID-19

Bibliografia: Cao et al., 2020¹⁸; Li et al., 2020¹⁹; Deng et al., 2020²⁰; Ye et al., 2020²¹; Zhu et al., 2020²²; Shi et al., 2020²³; Liu et al., 2020¹⁷

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|---|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|---|-----------------|------------------------------------|--|---------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Lopinavir+Ritonavir | Cuidados padrão | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Melhora Clínica | | | | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | Cao et al., 2020: % de melhora clínica aos 14 dias, mediana – LPV/r vs. padrão: 45(45.5%) vs. 30 (30.0%); diferença, 15.5%; (95% CI, 2.2, 28,8). Li et al., 2020: Taxa de alívio de tosse - Aos 14 dias: LPV/r: 17/19 (89,5%); Controle: 5/6 (83,3%); Taxa de antipirese - Aos 14 dias: LPV/r: 10/11 (90,9%); Controle: 2/2 (100%); Taxa de deterioração para estado grave - LPV/r: 8/21 (38,1%); Controle: 1/7(14,3%); Melhora no TC de tórax - Aos 14 dias: LPV/r: 16/19 (84,2%); Controle: 6/6 (100%); c, d, e, f | | ⊕⊕○○ BAIXA | | IMPORTANTE | |
| Mortalidade em 28 dias (seguimento: 28 dias) | | | | | | | | | | | | |
| 1 ^g | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | 19/99 (19.2%) | 25/100 (25.0%) | HR 0.77 (0.45 para 1.30) | 51 menos por 1.000 (de 129 menos para 62 mais) | ⊕⊕○○ BAIXA | CRÍTICO |
| Tempo de hospitalização em UTI (seguimento: 28 dias) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave | grave ^h | nenhum | Estadia em UTI (mediana, dias) LR vs. padrão: 6 vs. 11; diferença, -5 dias; (95% CI, -9; 0) | | ⊕⊕○○ BAIXA | | IMPORTANTE | |

Tempo de hospitalização (seguimento: 28 dias)

| Avaliação da certeza | | | | | | | № de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|----------------------|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|---|-----------------|-------------------|-------------------|---------------|-------------|
| № dos estudos | Delimitação do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Lopinavir+Ritonavir | Cuidados padrão | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| 1 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave | grave ⁱ | nenhum | LR vs. padrão: 12 vs. 14; diferença, 1 dia; (95% CI, 0; 3.); ^j | | | | ⊕⊕○○ BAIXA | IMPORTANTE |

Carga viral

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|---|--|--|--|---------------|------------|
| 2 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | <p>Cao et al., 2020: Carga viral em 14 dias (log₁₀ cópias/ml (DP)) - LPV/r vs. padrão: 4.4±2.0 vs. 3.7±2.1 % Pacientes com RNA SARS-CoV-2 - LPV/r vs. Padrão: dia 5, 34.5% vs. 32.9%; dia 10, 50.0% vs. 48.6%; dia 14, 55.2% vs. 57.1%; dia 21, 58.6% vs. 58.6%; e dia 28, 60.3% vs. 58.6%.</p> <p>Li et al., 2020: Tempo de negatificação RNA SARS-CoV-2 - LPV/r vs. Controle: 8,7± 6,0 dias vs. 7,0± 5,9 dias; Taxas de negatificação após 7 dias: LPV/r vs. Controle: 42,9% (21/9) vs. 71,4% (5/7); Taxas de negatificação após 14 dias: LPV/r vs. Controle: 76,2% (16/21) vs. 71,4% (5/7); ^{k, l}</p> | | | | ⊕⊕○○ BAIXA | IMPORTANTE |
|---|-------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|---|--|--|--|---------------|------------|

Eventos Adversos

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------------------|--------------------|--------------------|-----------|--------------------|--------|--|--|--|--|---------------------|---------|
| 2 | ensaios clínicos randomizados | grave ^a | grave ^m | não grave | grave ⁿ | nenhum | <p>Cao et al.: Evento adverso grau III ou IV, LR vs. padrão, N (%) Qualquer: 20 (21,1) vs. 11 (11,1); Linfopenia: 12 (12,6) vs. 5 (5,1); Evento grave: 17 (17,9) vs. 31 (31,3); falha respiratória ou SARA: 12 (12,6) vs. 27 (27,3); dano renal agudo: 2 (2,1) vs. 5 (5,1); Infecção secundária: 1(1,1) vs. 6 (6,1).</p> <p>Li et al., 2020: Grupo LPV/r: 5 (23,8%) apresentaram eventos adversos. Eventos: diarreia (3/21;14,3%), perda de apetite (2/21; 9,5%) e elevação da ALT > de 2,5 (1/21; 4,8%). Nenhum evento adverso ocorreu no grupo arbidol ou no grupo controle. ^o</p> | | | | ⊕○○○ MUITO BAIXA | CRÍTICO |
|---|-------------------------------|--------------------|--------------------|-----------|--------------------|--------|--|--|--|--|---------------------|---------|

IC: Intervalo de confinância; **HR:** Hazard Ratio. Explicações: a. É possível que no conhecimento da atribuição do tratamento possa ter influenciado a tomada de decisão clínica, o que poderia afetar as medidas da escala ordinal utilizadas. Ademais, inicialmente havia maior carga viral nos pacientes do grupo LR, o que pode ter dificultado os resultados de redução da carga viral. b. Para desfechos com potencial risco e benefício (não significantes), o GRADE recomenda que valores abaixo do limiar de 25% para benefício ou risco (ou seja 1,25 ou 0,75, para medidas dicotômicas) devam ser classificadas como imprecisas. c. Cao et al., 2020: Tempo até a melhora clínica (melhora de 2 pontos na escala) - HR = 1.31; 95% IC 0.95; 1.85; P = 0.09; Tempo até a deterioração (piora de 2 pontos na escala) - HR = 1.01; 95% IC 0.76; 1.34. d. Dois estudos observacionais:

Deng et al., 2020 – estudo comparando LPV/r vs. Umifenovir + LPV/r, apresenta dados para melhora da pneumonia por TC de tórax: LPV/ vs. Umifenovir + LPV/r: 5 (29%) vs. 11 (69%). Ye et al., 2020 – estudo comparando LPV/r + associações (interferon, umifenovir) vs. Associações (interferon, umifenovir), apresenta dados de tempo de melhora na temperatura corporal: grupo teste (n=42) = $4,8 \pm 1,94$ dias vs. grupo controle (n=5) = $7,3 \pm 1,53$ dias, $p = 0,0364$. e. Shi et al. 2020: Coorte retrospectiva com 184 pacientes divididos em sete grupos de antivirais. Não foi demonstrada diferença significativa na alteração do volume de pneumonia nos resultados de imagem por TC entre os grupos ($P = 0,151$). Não houve diferença significativa na proporção de resolução de pneumonia entre os grupos após o ciclo de tratamento de 5 dias ($P = 0,116$). f. Liu et al., 2020. Coorte retrospectiva com 504 pacientes. 257 pacientes receberam umifenovir; 66 pacientes receberam oseltamivir; 259 pacientes receberam lopinavir/ritonavir. Em relação a redução média do tamanho da lesão por TC: (n=326 sobreviventes): Umifenovir (209 pacientes) x não uso (117 pacientes): 46,43% ($DP \pm 29,00$) x 36,80% ($DP \pm 24,95$); Oseltamivir (55 pacientes) x não uso (271 pacientes): 41,18% x 43,34%; Lopinavir/Ritonavir (186 pacientes) x não uso (140 pacientes): 37,26% x 50,56%. g. Liu et al., 2020: Coorte retrospectiva com 504 pacientes de 3 hospitais com COVID-19. 257 pacientes receberam umifenovir; 66 pacientes receberam oseltamivir; 259 pacientes receberam lopinavir/ritonavir. Em relação a mortalidade: Umifenovir x não uso: 7,0% x 24,7% (OR: 0,230 (IC 95%: 0,124-0,411)); Oseltamivir x não uso: 12,2% x 16,21%; OR: 0,713 (IC95%: 0,282 – 1,589); Lopinavir/Ritonavir x não uso: 14,29% x 17,14%; OR: 0,806 (IC95%: 0,483- 1,341). h. Desfecho envolve intervalo de confiança amplo, variando de não efeito à não diferença estatística. i. O IC não é largo, mas existe certa imprecisão clínica, pois o dado é não significativo, ou seja, posso não ter diferença na estadia entre grupo ou posso ter dias a mais. Dias a mais de UTI geram um impacto enorme, clínica e financeiramente. j. Shi et al., 2020: Coorte retrospectiva de 184 pacientes divididos em sete grupos de antivirais. Não houve diferença significativa no tempo de internação entre os grupos ($P = 0,355$). k. Dois estudos observacionais: Deng et al., 2020 – estudo comparando LPV/r vs. Umifenovir + LPV/r, apresenta dados para: Carga viral zerada em sete dias: LPV/ vs. Umifenovir + LPV/r: 6 (35%) vs. 12 (75%); $p < 0,05$ e Carga viral zerada em 14 dias: LPV/ vs. Umifenovir + LPV/r: 9 (53%) vs. 15 (94%); $p < 0,05$ Ye et al., 2020 – estudo observacional comparando LPV/r + associações (interferon, umifenovir) vs. Associações (interferon, umifenovir), apresenta dados para: Tempo médio de negatificação RNA SARS-CoV-2: LPV/r vs. Controle: $7,8 \pm 3,09$ dias vs. $12,0 \pm 0,82$ dias; $p = 0,0219$. l. Zhu et al., 2020: Coorte restrspectiva que inclui 55 pacientes com diagnóstico de COVID-19. 34 pacientes receberam lopinavir/ritonavir. No dia sete após an admissão, a carga viral foi indetectável 50% dos pacientes que receberam umifenovir e em 23,5% dos pacientes tratados com lopinavir/ritonavir. No dia 14 após a admissão, a carga viral foi indetectável em todos os pacientes do grupo umifenovir, e detectável em 44,1% dos pacientes que receberam lopinavir/ritonavir. m Um dos estudos não demonstra eventos adversos no grupo controle. n. São mostrados eventos adversos que ocorreram em mais de 1 paciente após a randomização até o dia 28. Alguns pacientes tiveram mais de um evento adverso. Não houve nenhuma intenção do estudo em diferenciar os grupos estatisticamente, apesar de, para alguns eventos adversos, as diferenças entre os grupos serem de quase 50%. o. Sun et al., 2020: Coorte retrospectiva com 217 pacientes internados com COVID-19. Um total de 94 reações adversas ao medicamento foram identificados em 82 pacientes. A taxa de incidência foi de 37,8%: 119 (54,8%) pacientes usaram umifenovir; 179 (82,5%) pacientes usaram lopinavir / ritonavir; 37 (17,1%) pacientes usaram cloroquina.

Pergunta 5 - Corticoides comparado a não utilizar em paciente com infecção pelo COVID-19

Contexto: Devemos utilizar corticoides no paciente com infecção pelo COVID-19?

Bibliografia: Huang et al., 2020²⁴; Zhou et al., 2020²⁵; Wu et al., 2020²⁶; Guan et al., 2020²⁷; Shang et al., 2020²⁸; Cao J, et al., 2020²⁹; Li X, et al., 2020³⁰; Xu K, et al.³¹, 2020; Zha L et al., 2020³²; Lu et al., 2020³³; Wang, JW et al., 2020³⁴

| Avaliação da certeza | | | | | | | Impacto | Certeza | Importância |
|---------------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|------------------------|----------------------|---|---------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | | | |
| Melhora de quadro respiratório | | | | | | | | | |
| 2 | estudo observacional | grave ^{a, b} | grave ^c | não grave | não grave ^d | nenhum | <p>Zhou et al., 2020: Após introdução de corticosteroides, pacientes com hipoxemia e SDRA por COVID-19 apresentaram</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aumento significativo de SpO2 nos dias 3 e 9 (p=0,030 e p=0,012, respectivamente); - Aumento nos valores da razão de PaO2 e FiO2 no dia 9 (p=0,034) <p>Guan et al., 2020: Em série de casos com 1099 pacientes com COVID-19, 8,3% dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica após o início da terapia com corticosteroides ^e</p> | ⊕○○○ MUITO BAIXA | IMPORTANTE |

Alteração em exames laboratoriais

| Avaliação da certeza | | | | | | | Impacto | Certeza | Importância |
|----------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|------------------------|----------------------|---|---------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | | | |
| 2 | estudo observacional | grave ^{a, b} | grave ^c | não grave | não grave ^d | nenhum | <p>Zhou et al., 2020: Após introdução de corticosteroides, pacientes com hipoxemia e SDRA por COVID-19 apresentaram:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Redução dos valores de PCR nos dias 4 e 10 (p=0,003 e p=0,035, respectivamente) - Redução nos valores de fibrinogênio no dia 4 (p=0,014) - Redução nos valores de D-dímero nos dias 4, 7 e 10 (p=0,019, p=0,027 e p=0.047, respectivamente) <p>Shang et al., 2020: Pacientes que sobreviveram a COVID-19 grave que utilizaram corticosteroides tiveram aumento da contagem de glóbulos brancos, neutrófilos e linfócitos ao final do tratamento. Pacientes que não utilizaram apresentaram aumento na contagem de glóbulos brancos e linfócitos. Os grupos que utilizaram e não utilizaram corticosteroides foram diferentes apenas na contagem de linfócitos pré tratamento. Pacientes com COVID-19 que evoluíram a óbito que utilizaram corticosteroides tiveram aumento da contagem de glóbulos brancos, neutrófilos e linfócitos e na proporção de neutrófilos e linfócitos ao final do tratamento. Não houve diferença com significância estatística no pré e pós tratamento no grupo que não recebeu corticosteroides e entre os grupos que receberam e não receberam o medicamento</p> <p>Xu et al.,2020: Estudo avaliou 113 (28% sintomas severos), dos quais 56,6% utilizaram corticoides. O tratamento com corticosteroides foi relacionado a tempo prolongado para clearance viral (15/37 pacientes com clearance precoce, 40,5% versus 49/76 com clearance tardio, 64,5%, p = 0,025; OR 1,38 (IC95% 0,52-3,65, p=0,519).</p> <p>Zha et al.,2020: 11/31 pacientes com sintomas moderados receberam prednisolona (40 mg 1 a 2/dia por média de 5 dias). Não houve diferenças estatisticamente significativas nos resultados sobre carga viral ou clínicos (duração de sintomas, tempo hospitalização, comprometimento renal ou hepático) entre os pacientes que receberam e aqueles que não receberam corticosteroide.</p> | ⊕○○○ MUITO BAIXA | IMPORTANTE |

Mortalidade

| Avaliação da certeza | | | | | | | Impacto | Certeza | Importância |
|----------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|------------------------|----------------------|--|---------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | | | |
| 3 | estudo observacional | grave ^{a, b} | grave ^c | não grave | não grave ^d | nenhum | <p>Guan et al., 2020: Em coorte retrospectiva com 201 pacientes com COVID-19, 62 (30,8%) receberam corticosteroides. Neste estudo, o uso de metilprednisolona aparentemente reduziu o risco de morte em pacientes com SDRA (HR=0,38, IC95%: (0,20 – 0,72), p=0.003) (Wu et al., 2020). Em estudo com 1099 pacientes internados por COVID-19, 18,6% utilizaram glicocorticoides. Destes, 2,5% evoluíram a óbito.</p> <p>Cao et al., 2020: Em coorte retrospectiva com 416 pacientes internados por COVID-19, 51 faleceram. Destes, 84% receberam corticosteroides (metilprednisolona, acetato de prednisona e dexametasona) (Shang et al., 2020). Serie de casos avaliou 102 pacientes, onde 50% utilizaram metilprednisolona. Não houve diferença entre os grupos que sobreviveram e não sobreviveram em relação ao uso de terapia com glicocorticoides [p = 0,184].</p> <p>Li et al., 2020: Coorte retrospectiva onde 341/548 (62,2%) pacientes utilizaram corticosteroides sistêmicos durante internação, com duração média de 4 dia, média equivalente a 200 mg de prednisona). -A administração de altas doses de corticosteroides (≥1 mg/kg/d prednisona) foi fator de risco para mortalidade (HR 3,5; IC95% 1,8-6,9) durante a hospitalização).</p> <p>Lu et al., 2020: 151/244 (62%) receberam tratamento adjuvante com corticosteroides (equivalente a hidrocortisona: 100-800mg / d) por em média 8 dias. As disfunções de múltiplos órgãos foram mais comuns no grupo em uso de esteroide do que no grupo não esteroide. - Uso de corticosteroides não mostrou associação com aumento chance para mortalidade geral (OR: 1,05; IC 95%: -1,92-2,01). - Comparando pacientes em uso de corticoide, versus os que não utilizaram, cada aumento de 10 mg de hidrocortisona foi associado a um risco adicional de 4% de mortalidade (HR ajustado: 1,04; IC 95%: 1,01-1,07).</p> <p>Wang et al., 2020: Em coorte retrospectiva, 73/115 (63,5%) receberam tratamento com corticosteroides, 31 (51,7%) pacientes não críticos e 42 (76,4%) pacientes críticos. O grupo corticosteroide teve maior número de admissões na UTI ou mortalidade (24/73, 32,9% vs. 5/42, 11,9%, p = 0,013). - OR mortalidade ou admissão na UTI 2,155 (IC95% 0,493 – 9,427, p=0,308).</p> | ⊕○○○ MUITO BAIXA | CRÍTICO |

| Avaliação da certeza | | | | | | | Impacto | Certeza | Importância |
|----------------------|------------------------|---------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|---------|---------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | | | |

Admissão em UTI

| | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|--------|--|---------------------|---------|
| 1 | estudo observacional | muito grave ^a | não grave | não grave | não grave | nenhum | <p>Guan et al., 2020: Em 1099 pacientes internados por COVID-19, 18,6% utilizaram glicocorticoides. Destes, 16,2% foram internados em UTI.</p> <p>Wang et al., 2020: Em coorte retrospectiva, 73/115 (63,5%) receberam tratamento com corticosteroides, 31 (51,7%) pacientes não críticos e 42 (76,4%) pacientes críticos. O grupo corticosteroide teve maior número de admissões na UTI ou mortalidade (24/73, 32,9% vs. 5/42, 11,9%, p = 0,013) -OR mortalidade ou admissão na UTI 2,155 (IC95% 0,493 – 9,427, p=0,308).</p> | ⊕○○○ MUITO BAIXA | CRÍTICO |
|---|----------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|--------|--|---------------------|---------|

Tempo de internação hospitalar

| | | | | | | | | | |
|---|----------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|--------|---|---------------------|---------|
| 1 | estudo observacional | grave ^b | não grave | não grave | não grave | nenhum | <p>Shang et al., 2020: Em coorte de 416 pacientes com COVID-19, observou-se que:</p> <p>-Sobreviventes comuns (corticosteroides vs. não corticosteroides): Dias de hospitalização [(mediana (IIQ)): 12,0 (9,0 a 16,0) vs. 10,0 (8,0 a 13,0), respectivamente, p<0,05.</p> <p>-Sobreviventes críticos (corticosteroides vs. não corticosteroides): Dias de hospitalização [(mediana (IIQ)): 14,0 (10,0 a 18,0) vs. 11,0 (9,0 a 13,0), respectivamente, p<0,05.</p> <p>-Óbitos (corticosteroides vs. não corticosteroides): Dias de hospitalização [(média (IIQ)): 11,0 (7,0 a 13,0) vs. 11,5 (8,0 a 16,0), respectivamente, p>0,05.</p> | ⊕○○○ MUITO BAIXA | CRÍTICO |
|---|----------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|--------|---|---------------------|---------|

IC 95%, Intervalo de Confiança de 95%; IIQ, Intervalo Interquartil; PaO2, Pressão parcial de Oxigênio; FiO2, fração inspirada de O2; PCR, Proteína C Reativa; SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório; SpO2, Saturação de Oxigênio; UTI, Unidade de Terapia Intensiva. Explicações: a. Alto risco de viés (série de casos), b. Moderado risco de viés (NOS-Scale), c. Alguns estudos mostram benefícios, outros riscos ou nulidade de efeito, d. Imprecisão gerada pela heterogeneidade dos dados.

Pergunta 6 - Tocilizumabe comparado a não utilizar em paciente com infecção pelo COVID-19

Bibliografia: Luo et al., 2020³⁵; Xu et al., 2020³⁶

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|---|------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|--|--------------|---------------------|-------------------|------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | tocilizumabe | não utilizar | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Mortalidade | | | | | | | | | | | | |
| 2 | estudo observacional | grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | Xu et al., 2020: Estudo relatou que durante o tratamento com tocilizumabe, nenhuma morte foi relatada. Luo et al., 2020: Estudo relatou 3 mortes entre 15 pacientes durante o tratamento com tocilizumabe. | | ⊕○○○ MUITO BAIXA | | CRÍTICO | |
| Eventos adversos | | | | | | | | | | | | |
| 1 | estudo observacional | grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | Xu et al., 2020: não relataram eventos adversos graves. No entanto, os pacientes que recebem tocilizumabe geralmente apresentam um risco aumentado de infecções graves (bacterianas, virais, infecções fúngicas invasivas e tuberculose) e reativação da hepatite B Foram relatados casos de anafilaxia, reações alérgicas graves, lesão hepática grave e insuficiência hepática e perfuração intestinal após a administração de tocilizumabe em pacientes sem COVID-19. ¹ | | ⊕○○○ MUITO BAIXA | | CRÍTICO | |
| Falha na melhora clínica (avaliado com: achados da tomografia computadorizada) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | estudo observacional | grave ^a | não grave | não grave | grave ^b | nenhum | Xu et al., 2020: Dos 21 pacientes, 19 receberam alta hospitalar, sugerindo uma taxa de 9,5% de falha na melhora clínica nos achados da tomografia computadorizada. Luo et al., 2020: Dos 15 pacientes, três morreram, dois pacientes agravaram a doença e nove estabilizaram clinicamente e 1 teve melhora clínica. | | ⊕○○○ MUITO BAIXA | | IMPORTANTE | |

IC: Intervalo de confiança. Explicações: a. Séries e relatos de casos. b. Poucos casos relatados. Referências: 1. Genentech, Inc. ACTEMRA® (tocilizumab) injection, for intravenous or subcutaneous use. San Francisco, CA: Genentech, Inc; 2019.

Pergunta 7 - Heparinas comparado a não utilizar em paciente com infecção pelo COVID-19

Bibliografia: Shi et al., 2020³⁷; Tang et al., 2020³⁸

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|--|------------------------|--------------------------|----------------|--------------------|--------------------------|----------------------|---|------------------|---------------------|-------------------|------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | heparinas | tratamento usual | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| Tempo de internação hospital (avaliado com: dias) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | estudo observacional | muito grave ^a | não grave | não grave | muito grave ^b | nenhum | Shi et al., 2020 relataram tempo de internação hospitalar de 29 dias (17 a 42) no grupo heparina versus 27 dias (24 a 31) no grupo controle (p = 0,41). | | ⊕○○○ MUITO BAIXA | | IMPORTANTE | |
| Dímero D (avaliado com: Variação a partir da linha de base, ng/dL) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | estudo observacional | muito grave ^a | não grave | não grave | muito grave ^b | nenhum | Shi et al., 2020 relataram variação dos níveis de dímero D de -2,85 ± 3,9 no grupo heparina versus -0,05 ± 0,85 no grupo controle (p = 0,002). | | ⊕○○○ MUITO BAIXA | | IMPORTANTE | |
| Interleucina 6 (avaliado com: Variação a partir da linha de base, pg/mL) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | estudo observacional | muito grave ^a | não grave | não grave | muito grave ^b | nenhum | Shi et al., 2020 relataram variação dos níveis de IL-6 de -32,46 pg/mL ± 65,97 no grupo heparina versus 14,96 pg/mL ± 151,09 no grupo controle (p=0,031). | | ⊕○○○ MUITO BAIXA | | IMPORTANTE | |
| Linfócitos (avaliado com: Variação a partir da linha de base, %) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | estudo observacional | muito grave ^a | não grave | não grave | muito grave ^b | nenhum | Shi et al., 2020 relataram variação na % a partir da linha de base de 11,1 ± 9,50 no grupo heparina versus 3,08 ± 9,66 no grupo controle (p = 0,011). | | ⊕○○○ MUITO BAIXA | | IMPORTANTE | |
| Mortalidade após 28 dias, todos os participantes | | | | | | | | | | | | |
| 1 | estudo observacional | muito grave ^a | não grave | não grave | muito grave ^c | nenhum | Tang et al., 2020 relataram mortalidade de 30,3% no grupo heparina versus 29,7% no grupo controle (p=0,910). | | ⊕○○○ MUITO BAIXA | | CRÍTICO | |
| Mortalidade após 28 dias, participantes com dímero D > seis vezes o limite superior de normalidade | | | | | | | | | | | | |
| 1 | estudo observacional | muito grave ^a | não grave | não grave | muito grave ^c | nenhum | Tang et al., relataram mortalidade de 32,8% no grupo heparina versus 52,4% no grupo controle: (p=0,017). | | ⊕○○○ MUITO BAIXA | | CRÍTICO | |
| Mortalidade após 28 dias, pacientes com escore SIC (coagulopatia induzida por sepse) ≥ 4 | | | | | | | | | | | | |

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|----------------------|------------------------|--------------------------|----------------|--------------------|--------------------------|----------------------|--|------------------|-------------------|-------------------|---------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | heparinas | tratamento usual | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | | |
| 1 | estudo observacional | muito grave ^a | não grave | não grave | muito grave ^c | nenhum | Tang et al., 2020 relataram mortalidade de 40% no grupo heparina versus 64,2% no grupo controle (p=0,029). | | | | ⊕○○○ MUITO BAIXA | CRÍTICO |

IC: Intervalo de confiança. Explicações: a. Risco crítico de viés avaliado pela ferramenta Robins-I. Estudo retrospectivo, sem controle de fatores de confusão.; b. Estudo único, com pequeno tamanho amostral c. Estudo único

Pergunta 8 - Antibioticoterapia comparado a não utilizar em paciente com COVID-19 sem evidência de infecção bacteriana

Não encontrado estudos em paciente com COVID-19 sem evidência de infecção bacteriana

REFERÊNCIAS

1. Chen J, Liu D, Liu P, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. 2020;49(2):215-219.
2. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020:2020.2003.2022.20040758.
3. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *MedRxiv*. 2020.
4. 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. *International journal of antimicrobial agents*. 2020:105949.
5. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020.
6. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
7. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*. 2020;3(4):e208857.
8. Million M, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. 2020.
9. Lane J, Weaver J, Kostka K, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. *medRxiv*. 2020.
10. 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 six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101663.
11. 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. *Medecine et maladies infectieuses*. 2020.
12. 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.
13. Columbia University Kidney Transplant P. Early Description of Coronavirus 2019 Disease in Kidney Transplant Recipients in New York. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2020.
14. Gabriels J, Saleh M, Chang D, Epstein LM. Inpatient use of mobile continuous telemetry for COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *HeartRhythm Case Reports*. 2020.
15. Ramireddy A, Chugh H, Reinier K, et al. Experience with Hydroxychloroquine and Azithromycin in the COVID-19 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. *MedRxiv*. 2020.
16. Chang D, Saleh M, Gabriels J, et al. Inpatient Use of Ambulatory Telemetry Monitors for COVID-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine and/or Azithromycin. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020.

17. Liu Q, Fang X, Tian L, et al. *The effect of Arbidol Hydrochloride on reducing mortality of Covid-19 patients: a retrospective study of real world data from three hospitals in Wuhan.* *Epidemiology*; 2020/04/17/ 2020.
18. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England journal of medicine.* 2020;382(19):1787-1799.
19. Li Y, Xie Z, Lin W, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv.* 2020:2020.2003.2019.20038984.
20. Deng L, Li C, Zeng Q, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect.* 2020.
21. Ye XT, Luo YL, Xia SC, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(6):3390-3396.
22. Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect.* 2020.
23. Shi X, Lu Y, Li R, et al. Evaluation of Antiviral Therapies for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in Shanghai, China. *J Med Virol.* 2020.
24. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
25. Zhou W, Liu Y, Tian D, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):18.
26. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020.
27. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720.
28. Shang J, Du R, Lu Q, et al. The Treatment and Outcomes of Patients with COVID-19 in Hubei, China: A Multi-Centered, Retrospective, Observational Study. 2020.
29. Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Corona Virus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2020.
30. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2020.
31. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2020.
32. Zha L, Li S, Pan L, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Medical Journal of Australia.* 2020;n/a(n/a).
33. Lu X, Chen T, Wang Y, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020:2020.2004.2007.20056390.
34. Wang D, Wang J, Jiang Q, et al. No Clear Benefit to the Use of Corticosteroid as Treatment in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019 : A Retrospective Cohort Study. *medRxiv.* 2020:2020.2004.2021.20066258.
35. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *Journal of Medical Virology.* 2020;n/a(n/a).
36. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020.

37. Shi C, Wang C, Wang H, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *medRxiv*. 2020:2020.2003.2028.20046144.
38. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099.

UNCORRECTED PROOF

Apêndice 4 - Principais interações medicamentosas entre os potenciais tratamentos da COVID-19

| Intervenção | Principais reações adversas | Principais interações medicamentosas |
|---|---|---|
| Cloroquina e Hidroxicloroquina | Prolongamento do intervalo QT, Torsades de pointes, arritmias, retinopatia, cefaleia, tonturas, reações extrapiramidais, convulsões, comprometimento neuromuscular, alterações neuropsiquiátricas, trombocitopenia, pancitopenia, neutropenia, dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, hipoglicemia grave, insuficiência hepática aguda. | Evitar associar a medicamentos que também prolonguem o intervalo QT (ondansetrona, domperidona, haloperidol, quinolonas, azitromicina, amiodarona, etc). |
| Azitromicina | Náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, insuficiência hepática, reações dermatológicas e infusionais. | Evitar associar a medicamentos que também prolonguem o intervalo QT (ondansetrona, domperidona, haloperidol, quinolonas, cloroquina, hidroxicloroquina, amiodarona, etc). É indutor da glicoproteína-P ABCB1, podendo elevar a concentração celular e o risco de toxicidade dos medicamentos substratos, o que possivelmente ocorre com sua associação à varfarina, digoxina, sinvastatina e morfina, por exemplo, que oferecem maior risco de reações adversas quando combinados com a azitromicina. |
| Oseltamivir | Vômitos, cefaleia, náuseas, arritmias cardíacas, alterações neuropsiquiátricas, dermatites e hipersensibilidade. | Pode aumentar o risco de sangramento se associado à Varfarina |
| Lopinavir/Ritonavir | Erupção cutânea, diarreia, vômitos, náuseas, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, pancreatite, desconforto respiratório e prolongamento do intervalo QT. | O ritonavir é um potente inibidor do citocromo P450 CYP3A4, a principal via de metabolização de diversos medicamentos, entre eles: eritromicina, haloperidol, dexametasona, prednisona, midazolam, fentanila, anlodipino, sinvastatina, ondansetrona, tramadol, atorvastatina, lopinavir e ziprasidona. Portanto, fármacos metabolizados por essa via quando associados ao lopinavir/ritonavir poderão sofrer redução no metabolismo e consequente acúmulo no organismo, ampliando o risco de toxicidade. |
| Glicocorticosteroides | Reações dermatológicas, hiperglicemia, hipertensão, maior susceptibilidade a infecções, alterações gastrointestinais, neuropsiquiátricas e oftalmológicas. | Associados aos anti-inflamatórios não esteroides (AINES) podem provocar úlcera gástrica e hemorragia digestiva. São substratos da via CYP3A4 e pode ter seu metabolismo alterado por inibidores (claritromicina, azitromicina, itraconazol, voriconazol, lopinavir/ritonavir, atazanavir, etc) e indutores (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, etc) dessa via. |
| Tocilizumabe | hipercolesterolemia, hipertensão, dor abdominal, diarreia, cefaleia, rash, urticária, reações infusionais, maior susceptibilidade a infecções, insuficiência hepática. | pode reduzir a efetividade da imunização das vacinas. É indutor da via CYP3A4 e pode reduzir os níveis plasmáticos dos diversos medicamentos metabolizados por essa via. |
| Heparina (de baixo peso molecular ou não fracionada) | trombocitopenia, reações de hipersensibilidade, hemorragia e febre. | há maior risco de hemorragias quando associada a antiplaquetários e AINES. Seu efeito anticoagulante pode ser reduzido por derivados do estrógeno e da progestina. |

Adaptado de: DynaMed and Micromedex with Watson, UpToDate®, Lexicomp® Drug Interactions, IBM Micromedex® Drug Interactions e ANVISA (bulário eletrônico).

UNCORRECTED PROOF