

COVID-19 Manejo Clínico

Orientação dinâmica
31 de março de 2021

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
Escritório Regional para as Américas



Sumário

1	Resumo: o que é esta orientação dinâmica?	4
2	Abreviaturas	6
3	Retrospectiva	7
3.1	O que desencadeou esta versão da orientação?	7
3.2	Quem fez esta orientação.	7
3.3	Como usar esta orientação.	7
4	Métodos: como esta orientação foi criada	8
5	Evidências mais recentes	10
6	A quem as recomendações se aplicam?	13
7	Recomendações para terapêutica.	14
7.1	Ivermectina	14
7.2	Hidroxicloroquina (publicada em 17 de dezembro de 2020)	18
7.3	Lopinavir/ritonavir (publicada em 17 de dezembro de 2020).	24
7.4	Remdesivir (publicado em 20 de novembro de 2020)	28
7.5	Corticosteroides sistêmicos (publicado em 2 de setembro de 2020)	32
8	Incertezas, evidências emergentes e pesquisas futuras	43
9	Autoria, contribuições e agradecimentos	45
	Referências	47

1 Resumo: o que é esta orientação dinâmica?

Pergunta clínica: qual é o papel dos medicamentos no tratamento de pacientes com COVID-19?

Público-alvo: o público-alvo são os médicos e os tomadores de decisão na área de saúde.

Prática atual: a base de evidências da terapêutica para a COVID-19 está aumentando rapidamente, tendo surgido alguns tratamentos de benefício comprovado. Numerosos estudos clínicos randomizados de muitos medicamentos estão em andamento para orientar melhor a prática. Esta versão da orientação dinâmica da OMS contém novas informações e uma recomendação sobre a ivermectina. (1) O aumento da atenção internacional sobre a ivermectina como possível tratamento para a COVID-19 desencadeou esta recomendação.

Recomendações: nesta atualização, o painel faz a recomendação de que a ivermectina não seja usada em pacientes com COVID-19, exceto no contexto de um estudo clínico. As recomendações anteriores incluem:

- uma forte recomendação para corticosteroides sistêmicos em pacientes com COVID-19 grave e crítica;
- uma recomendação condicional contra corticosteroides sistêmicos em pacientes com COVID-19 não grave;
- uma recomendação condicional contra remdesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19;
- uma forte recomendação contra hidroxiclóricoquina em pacientes com COVID-19 de qualquer gravidade;
- uma forte recomendação contra lopinavir/ritonavir em pacientes com COVID-19 de qualquer gravidade.

Como foi criada esta orientação: esta orientação dinâmica representa uma inovação da Organização Mundial da Saúde (OMS), impulsionada pela necessidade urgente de colaboração global para fornecer orientações sobre a COVID-19 confiáveis e em evolução, orientando políticas e práticas em todo o mundo. A OMS fez parceria com a organização sem fins lucrativos Magic Evidence Ecosystem Foundation (MAGIC) para apoio metodológico, desenvolvimento e disseminação de orientações dinâmicas para medicamentos para prevenção e tratamento da COVID-19. Estas orientações também são publicadas no BMJ (2), apoiadas por duas revisões sistemáticas dinâmicas com análise em rede que orientam as recomendações (3, 4). Um Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes (GDD) internacional, composto por especialistas em conteúdo, médicos, pacientes, especialistas em ética e metodologistas, produziu recomendações, seguindo os padrões para desenvolvimento de orientações confiáveis usando a abordagem da Classificação de recomendações, avaliação, desenvolvimento e análises (GRADE). Nenhum conflito de interesse foi identificado para qualquer membro do painel ou outros contribuidores no processo de desenvolvimento das orientações.

Evidências mais recentes: os resultados de uma revisão sistemática e uma metanálise em rede (NMA) dinâmicas que reuniram dados de 16 estudos clínicos randomizados (ECRs) com 2.407 participantes, incluindo pacientes internados e ambulatoriais com COVID-19, orientaram a recomendação sobre a ivermectina. (3) Os efeitos da ivermectina sobre a mortalidade, a necessidade de ventilação mecânica invasiva, a hospitalização, o tempo de hospitalização e o tempo para eliminação viral permanecem muito incertos (todas evidências de certeza muito baixa). A incerteza resulta de preocupações importantes relacionadas ao risco de viés nos estudos incluídos e à Imprecisão proveniente de um número muito baixo de eventos e, em alguns casos, amplos intervalos de confiança (ICs) em estimativas combinadas.

A ivermectina pode aumentar o risco de eventos adversos graves (EAGs) levando à interrupção do medicamento [razão de probabilidade (OR) 3,07; IC de 95%: 0,77–12,09; evidência de baixa certeza] e pode ter pouco ou nenhum impacto no tempo até a melhora clínica [diferença média (DM) 0,5 dias a menos; IC de 95%: 1,7 dias a menos para 1,1 dias a mais; evidência de baixa certeza]. Não houve efeito de subgrupo confiável com base na dose. As análises de subgrupos não foram realizadas examinando as diferenças na idade ou a gravidade da doença entre os estudos, de acordo com nossa decisão predefinida de limitar a análise dos subgrupos às comparações feitas dentro do estudo.

Entender as recomendações: ao passar da evidência para a recomendação de não usar a ivermectina, exceto no contexto de um estudo clínico, o painel enfatizou o grande grau de incerteza nas evidências sobre mortalidade, necessidade de ventilação mecânica, necessidade de internação hospitalar, tempo até a melhora clínica e outros desfechos importantes para o paciente. Continua a existir potencial para danos com um risco aumentado de eventos adversos que conduzem à interrupção do medicamento em estudo. O painel acreditava que a maioria dos pacientes bem informados relutaria em usar um medicamento para o qual as evidências deixavam grande incerteza quanto aos efeitos. O painel considerou que fatores contextuais como recursos, viabilidade, aceitabilidade e equidade provavelmente não alterariam a recomendação para os países e os sistemas de saúde.

Quadro de informação

Esta *COVID-19 Manejo Clínico: orientação dinâmica* da OMS agora inclui recomendação para que não seja usada a ivermectina, exceto no contexto de um estudo clínico. A orientação foi iniciada em resposta à atenção internacional sobre a ivermectina como possível tratamento para a COVID-19. O texto da seção fornece um sumário executivo das orientações. A [primeira versão](#) da orientação dinâmica da OMS, publicada em 2 de setembro de 2020, fornece recomendações para corticosteroides (5); a [segunda versão](#), publicada em 20 de novembro de 2020, fornece recomendações para remdesivir (6); a [terceira versão](#), publicada em 12 de dezembro de 2020, fornece recomendações para hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir (7). Esta atualização não inclui alterações para nenhum desses medicamentos.

Esta orientação dinâmica vai incorporar novas recomendações sobre outras terapias para COVID-19 e atualizações sobre as recomendações existentes. A orientação é, portanto, redigida, divulgada e atualizada aqui no MAGICapp, com formato amigável e estrutura fácil de navegar que acomoda evidências e recomendações atualizadas dinamicamente, focando no que há de novo, mantendo as recomendações existentes dentro da orientação.

Acesse o [site da OMS](#) para obter a versão mais recente da orientação (1), também disponível no BMJ como [Recomendações rápidas](#) (2), juntamente com a [metanálise dinâmica em rede](#) (LNMA) (3), uma das principais fontes de evidências para as orientações. A LNMA atualizada que orienta a recomendação sobre a ivermectina foi publicada no BMJ, com a orientação atualizada no BMJ pendente. (3)

2 Abreviaturas

ALT	alanina aminotransferase
SDRA	síndrome de desconforto respiratório agudo
PAC	pneumonia adquirida na comunidade
IC	intervalo de confiança
COVID-19	doença causada pelo coronavírus 2019
eTFG	estimativa da taxa de filtração glomerular
GDD	grupo de desenvolvimento de diretrizes
GI	gastrointestinal
GRADE	classificação de recomendações, avaliação, desenvolvimento e análises
GRC	comitê de revisão de diretrizes
LNMA	metanálise dinâmica em rede
MAGIC	Magic Evidence Ecosystem Foundation
DM	diferença média
NMA	metanálise em rede
TOI	tamanho ótimo da informação
PICO	população, intervenção, comparador, desfecho
MPA	metanálise prospectiva
ECR	estudo clínico randomizado
RR	risco relativo/taxa de risco
EAG	evento adverso grave
OMS	Organização Mundial da Saúde

3 Retrospectiva

Em 20 de março de 2021, mais de 121 milhões de pessoas em todo o mundo foram diagnosticadas com COVID-19, de acordo com o painel da OMS. (8) A pandemia já ceifou mais de 2,6 milhões de vidas e, embora algumas áreas do mundo esteja havendo uma queda na contagem de casos, outras áreas estão vivenciando um ressurgimento de casos. A vacinação está começando a ter um impacto substancial no número de casos e hospitalizações em alguns países, mas a existência de limitações no acesso global às vacinas significa que muitas populações permanecem vulneráveis, (9) Mesmo em indivíduos vacinados, permanecem incertezas sobre a duração da proteção e a eficácia das vacinas atuais contra as variantes emergentes do SARS-CoV-2. Em conjunto, permanece a necessidade de tratamentos mais efetivos para a COVID-19. A pandemia da COVID-19 — e o grande aumento tanto no número de pesquisas quanto na desinformação — destacou a necessidade de uma orientação dinâmica confiável, acessível e regularmente atualizada para contextualizar as descobertas emergentes e fornecer recomendações claras para a prática clínica. (10)

Esta orientação dinâmica responde às evidências emergentes de estudos clínicos randomizados (ECRs) sobre tratamentos com medicamentos existentes e novos para a COVID-19. Mais de 3.800 estudos que investigam intervenções para a COVID-19 foram registrados ou estão em andamento (ver Seção 8 – evidências emergentes). (11) Entre eles há estudos de plataforma nacionais e internacionais (por exemplo, RECOVERY, WHO SOLIDARITY, DISCOVERY, REMAP-CAP e ACTIV) que recrutam grande número de pacientes em muitos países, com design pragmático e adaptativo (12, 13). Esses estudos de plataforma estão atualmente investigando e relatando intervenções, incluindo imunomoduladores e anticorpos monoclonais antivirais. Esse cenário de evidências em rápida evolução requer interpretação confiável e orientações de prática clínica expressas para orientar os médicos e os tomadores de decisão da saúde.

3.1 O que desencadeou esta versão da orientação?

Esta quarta versão da orientação dinâmica da OMS aborda o uso da ivermectina em pacientes com COVID-19. Isso se deve ao aumento da atenção internacional sobre a ivermectina como opção terapêutica em potencial. Embora a ivermectina também esteja sendo investigada para profilaxia, esta orientação aborda apenas seu papel no tratamento da COVID-19. A ivermectina é relativamente barata e acessível, e alguns países já testemunharam seu uso generalizado no tratamento da COVID-19; em outros países, há uma pressão crescente para que isso seja feito. (14)

Em resposta a essa atenção internacional, o GDD da OMS agora fornece recomendações sobre a ivermectina para o tratamento da COVID-19. A ivermectina é um agente antiparasitário que interfere na função nervosa e muscular dos helmintos por meio da ativação de canais de cloro controlados por glutamato. (15) Atualmente, não temos evidências persuasivas de um mecanismo de ação da ivermectina na COVID-19, e qualquer benefício clínico observado seria inexplicável (ver Seção 5).

3.2 Quem fez esta orientação

A OMS selecionou os membros do GDD que representam todas as regiões da OMS, têm representatividade de gênero equilibrada e incluem especialistas em doenças infecciosas, medicina pulmonar, terapia intensiva, atendimento de emergência, atenção primária, ética; e quatro pacientes entre os membros do painel, chefiados por um encarregado clínico (Dr. Michael Jacobs) e um encarregado de métodos (Dr. Bram Rochweg). Formulários de declaração de interesse foram coletados, avaliados e gerenciados pelo secretariado da OMS de acordo com os procedimentos padrão da OMS. Nenhum membro do painel foi avaliado como tendo um conflito de interesses. As biografias dos membros do GDD podem ser encontradas no [site da OMS](#). Os resumos das evidências foram preparados pela equipe de revisão sistemática (ver Seção 9). O apoio metodológico, com experiência de alto nível em GRADE, foi fornecido pela MAGIC Evidence Ecosystem Foundation ([MAGIC](#)) (ver Seção 9). Os especialistas metodológicos não foram envolvidos na formulação das recomendações.

3.3 Como usar esta orientação

Esta é uma orientação dinâmica da OMS. A orientação é redigida, divulgada e atualizada no MAGICapp, com formato e estrutura que garantem facilidade de uso e navegação. (16) Acomoda a atualização dinâmica de evidências e recomendações que podem enfocar o que há de novo, mantendo as recomendações existentes, conforme apropriado, dentro da orientação. A seção 4 descreve os principais aspectos metodológicos do processo de elaboração de orientações dinâmicas. Além disso, a equipe de apoio metodológico (MAGIC), sob a coordenação do Comitê de Colaboração de Diretrizes (ver Seção 9), trabalhou com o BMJ para coordenar a publicação científica simultânea das orientações dinâmicas da OMS. (2)

A orientação está disponível aqui no MAGICapp em formatos on-line, multicamadas e via:

- Site da OMS em formato PDF.
- [WHO Academy app](#).
- [BMJ Rapid Recommendations](#). (2)

O objetivo dos formatos on-line do MAGICapp e de outras ferramentas, como os infográficos, é facilitar a navegação e fazer uso da orientação na atarefada prática clínica. Os formatos on-line de várias camadas são projetados para permitir que os usuários finais primeiro encontrem as recomendações e depois se aprofundem a fim de encontrarem evidências de apoio e outras informações pertinentes à aplicação das recomendações na prática, incluindo ferramentas para tomada de decisão compartilhada ([auxílios para tomada de decisão em encontros clínicos](#)). (16)

4 Métodos: como esta orientação foi criada

A equipe desenvolveu esta orientação dinâmica da OMS de acordo com padrões e métodos para orientações confiáveis, valendo-se de um processo inovador para alcançar eficiência na atualização dinâmica das recomendações. (1) Os métodos estão alinhados com o [Manual da OMS para desenvolvimento de orientações](#) e de acordo com um protocolo pré-aprovado (proposta de planejamento) pelo Comitê de Revisão de Orientações.(18)

Orientações relacionadas

Esta orientação dinâmica da OMS sobre tratamentos para COVID-19 está relacionada à orientação maior e mais abrangente sobre [Manejo clínico da COVID-19: orientação provisória](#), que tem escopo mais amplo de conteúdo, foi atualizada e está disponível no MAGICapp. (17) As três primeiras orientações dinâmicas da OMS, que abordam corticosteroides, (5), remdesivir (6), hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir (7), foram divulgadas por meio do site da OMS, BMJ e MAGICapp.

Momento oportuno

Esta orientação será dinâmica: será atualizada dinamicamente e divulgada globalmente assim que novas evidências justificarem mudança nas recomendações (19). O objetivo é estabelecer um período de tempo, a partir dos estudos, que acione o processo de desenvolvimento de diretrizes até a publicação da OMS em um mês, mantendo padrões confiáveis para diretrizes (Manual da OMS para desenvolvimento de diretrizes). (18, 19)

Abordagem passo a passo

Aqui delineamos a abordagem, que envolve processos simultâneos, adotados para melhorar a eficiência e o momento oportuno de desenvolvimento e divulgação de uma orientação dinâmica e confiável.

Etapa 1: Monitoramento e mapeamento de evidências e ativação da síntese de evidências

O monitoramento diário abrangente de todos os ECRs emergentes ocorre de modo contínuo, dentro do contexto de revisão sistemática e NMA dinâmicas, usando especialistas em informação experientes, que revisam todas as fontes de dados relevantes sobre novos ECRs que abordem intervenções para a COVID-19. Assim que se identificam evidências que mudam a prática, ou um aumento do interesse internacional, o Comitê Diretor de Terapêutica da OMS aciona o processo de desenvolvimento de orientações. O gatilho para produzir ou atualizar recomendações específicas é baseado no seguinte (qualquer um dos três pode iniciar uma recomendação):

- probabilidade de mudar a prática;
- dados de ECR suficientes sobre terapêutica para orientar a revisão sistemática dinâmica de uma síntese de evidências de alta qualidade;
- relevância para um público global.

Etapa 2: Convocação do GDD

O painel de especialistas pré-selecionados (ver Seção 9) se reuniu em duas ocasiões para tratar desse medicamento. A primeira reunião, realizada em 4 de fevereiro de 2021, revisou os fundamentos da metodologia GRADE, incluindo a formulação de perguntas sobre população, intervenção, comparador, desfecho (PICO) e subgrupos de interesses, além de priorização de desfechos importantes para o paciente. Nessa reunião, o painel finalizou os PICOs e os subgrupos de interesse pré-especificados. Após a reunião, o painel participou, por meio de correspondência eletrônica, de um exercício de priorização de desfechos. Na segunda reunião, realizada em 4 de março de 2021, o painel do GDD revisou os resumos de evidências, incluindo uma análise de subgrupos pré-especificada, e uma recomendação foi redigida.

Etapa 3: Síntese de evidências

A equipe de revisão sistemática/NMA dinâmica, conforme solicitado pelo Comitê Diretor de Terapêutica da OMS, realizou uma revisão sistemática independente para analisar os benefícios e os danos da intervenção. A equipe de revisão sistemática inclui especialistas em revisão sistemática, especialistas clínicos, epidemiologistas clínicos e bioestatísticos. Os membros da equipe têm experiência na metodologia GRADE e na classificação da certeza das evidências, especificamente em NMAs. A equipe NMA levou em consideração as deliberações da reunião inicial do GDD, focalizando especificamente os desfechos e subgrupos priorizados pelo painel. Para conduzir a análise de subgrupos de dose alta versus baixa de ivermectina, o professor Andrew Owen (consulte a Seção 9) forneceu orientações sobre a análise de diferentes esquemas de dosagem. Com base nos dados farmacocinéticos, o professor Owen e a equipe de suporte de métodos recomendaram a análise da dose cumulativa como variável contínua, adicionando ainda uma covariável para esquemas de dosagem única versus múltipla. Essa análise de subgrupos orientou a comparação direta da ivermectina em relação ao atendimento padrão somente, e não a análise em rede.

Etapa 4: Recomendações finais

A abordagem GRADE forneceu a estrutura para estabelecer a certeza das evidências e gerar a direção e a força das recomendações. (20, 21) Embora as regras de votação a priori orientassem os procedimentos, caso o painel não chegasse a um consenso, esses procedimentos se mostraram desnecessários para esta recomendação.

Os seguintes fatores-chave orientaram recomendações transparentes e confiáveis:

- benefícios e danos absolutos para todos os desfechos importantes para o paciente por meio de resumos de evidências estruturados (por exemplo, resumo GRADE de tabelas de achados); (22)
- qualidade/certeza das evidências; (20, 23)
- valores e preferências dos pacientes;(24)
- recursos e outras considerações (incluindo considerações de viabilidade, aplicabilidade, equidade); (24)
- estimativas de efeito e intervalos de confiança para cada desfecho, com uma classificação associada de certeza na evidência, conforme apresentado no resumo das tabelas de achados. Se tais dados não estiverem disponíveis, o painel analisa resumos narrativos;
- as recomendações são classificadas como condicionais ou fortes, conforme definido pelo GRADE. Se os membros do painel discordarem quanto à avaliação das evidências ou à força das recomendações, a OMS aplicará a votação de acordo com as regras estabelecidas.

Etapa 5: Revisão externa e interna

A orientação da OMS foi examinada por revisores externos pré-especificados (ver Seção 9) e aprovada pelo Comitê de Revisão de Diretrizes da OMS (GRC).

5 Evidências mais recentes

Esta seção descreve quais informações o painel do GDD solicitou e usou ao fazer sua recomendação para a ivermectina.

Mecanismo de ação

Com base em experimentos *in vitro*, alguns postularam que a ivermectina pode ter um efeito antiviral direto contra o SARS-CoV-2. No entanto, em humanos, é improvável que as concentrações necessárias para a inibição *in vitro* sejam atingidas pelas doses propostas para a COVID-19 (25-27). A ivermectina não teve impacto no RNA viral do SARS-CoV-2 no modelo de hamster dourado da Síria de infecção por SARS-CoV-2 (28). O mecanismo proposto permanece obscuro: vários alvos foram propostos com base na analogia com outros vírus com ciclos de vida muito diferentes ou, como várias centenas de outros candidatos, com simulações que indiquem acoplamento molecular com vários alvos virais, incluindo espícula, RdRp e 3CLpro (29-33). Nenhuma evidência direta de qualquer mecanismo de ação antiviral contra o SARS-CoV-2 existe atualmente.

Alguns propuseram, com base predominantemente em pesquisas sobre outras indicações, que a ivermectina tem um efeito imunomodulador, mas novamente o mecanismo permanece obscuro. Os dados históricos mostraram que a ivermectina melhorou a sobrevida de camundongos que receberam uma dose letal de lipopolissacarídeo (34), e tem benefícios em modelos murinos de dermatite atópica e asma alérgica (35, 36). Para o SARS-CoV-2, uma hipótese sugere a imunomodulação mediada pela modulação alostérica do receptor alfa-7 nicotínico da acetilcolina (indiretamente pela modulação da atividade de ligantes do receptor). Embora os pesquisadores tenham demonstrado essa ação *in vitro*, as concentrações usadas nesses experimentos foram ainda maiores do que as necessárias para um efeito antiviral (37) e, portanto, muito improváveis de serem alcançadas em humanos. No modelo do hamster dourado da Síria de infecção por SARS-CoV-2, a ivermectina resultou em algumas alterações no fenótipo imunológico pulmonar condizentes com a modulação alostérica do receptor alfa-7 nicotínico de acetilcolina (28). No entanto, a ivermectina não pareceu resgatar a perda de peso corporal, que é uma marca registrada da doença nesse modelo, e as concentrações do medicamento não foram medidas para extrapolar para aquelas alcançadas em humanos. Em conjunto, permanece grande incerteza quanto à relevância de qualquer ação imunomoduladora ou anti-inflamatória da ivermectina.

Benefícios e danos

Os membros do GDD priorizaram os desfechos [classificação variando de 1 (não importante) a 9 (crítico)] do ponto de vista do paciente. O painel priorizou os desfechos tanto do ponto de vista do paciente internado (Tabela 1) quanto do ambulatorial (Tabela 2). As perguntas do painel foram estruturadas usando o formato PICO (ver perfil de evidências nas recomendações). Esses desfechos priorizados foram usados para atualizar a LNMA.

Tabela 1. Avaliação do desfecho do painel a partir do ponto de vista do paciente internado

Desfecho	Média	DP	Variação
Óbito	9.0	0.0	9
Necessidade de ventilação mecânica invasiva	8.2	0.9	6-9
Tempo de ventilação mecânica invasiva	7.6	0.9	6-9
Qualidade de vida	6.9	1.3	5-9
Tempo de hospitalização	6.7	1.2	4-9
Efeitos adversos graves (por exemplo eventos adversos que resultam em interrupção do medicamento)	6.7	1.8	3-9
Tempo até a resolução dos sintomas	6.5	1.6	4-9
Nova infecção por não SARS-CoV2	6.4	1.8	3-9
Tempo de suporte de oxigênio	6.3	1.3	4-9
Tempo até a eliminação viral	4.7	2.3	1.9

DP: desvio padrão.

Observação: 1: não é importante; 9: criticamente importante.

Tabela 2. Avaliação do desfecho do painel do ponto de vista ambulatorial

Desfecho	Média	DP	Variação
Hospitalização	8.5	0.7	7-9
Óbito	8.1	1.9	3-9
Qualidade de vida	7.5	1.3	5-9
Efeitos adversos graves (por exemplo eventos adversos que resultam em interrupção do medicamento)	7.4	1.8	3-9
Tempo até a resolução dos sintomas	7.3	1.7	4-9
Tempo de hospitalização	6.6	0.9	5-8
Tempo de suporte de oxigênio	6.6	1.2	5-9
Necessidade de ventilação mecânica invasiva	5.9	2.3	1-8
Nova infecção por não SARS-CoV2	5.6	2.1	3-9
Tempo até a eliminação viral	5.5	2.4	1-9
Tempo de ventilação mecânica invasiva	5.4	2.1	1-8

DP: desvio padrão.

Observação: 1: não é importante; 9: criticamente importante.

Resumo de evidências

O resumo de evidências foi baseado em 16 estudos e 2.407 participantes para os quais a NMA forneceu estimativas relativas de efeito no tocante aos desfechos importantes para o paciente. Dos estudos incluídos, 75% examinaram pacientes com doença não grave e 25% incluíram pacientes graves e não graves. Vários estudos incluídos não relataram nossos desfechos de interesse. Dos estudos, 25% foram publicados em periódicos revisados por pares, 44% estavam disponíveis como pré-publicações e 31% foram concluídos, mas não publicados (ver [Tabela de características do estudo](#)). Excluímos um certo número de quase-ECRs (38-41).

Análise de subgrupos

A equipe NMA realizou análises de subgrupos que podem resultar em recomendações distintas por subgrupos. A partir dos dados disponíveis, as análises de subgrupos só foram possíveis por dose de ivermectina e considerando os desfechos de mortalidade, ventilação mecânica, hospitalização e eventos adversos que levaram à suspensão do medicamento. As análises de subgrupos de dose de ivermectina foram realizadas a partir da comparação direta da ivermectina com o tratamento de rotina. Para essas análises, foi usada metarregressão para avaliar o efeito da dose cumulativa como variável contínua, sendo ainda adicionada uma covariável para esquemas de dosagem única x múltipla. Essa abordagem foi baseada na contribuição dos especialistas em farmacologia (liderados pelo professor Andrew Owen) que realizaram simulações farmacocinéticas em doses experimentais e descobriram que a dose cumulativa de ivermectina deveria se correlacionar com os principais parâmetros farmacocinéticos quando os estudos de dose única e múltipla eram segregados. Deve-se notar que os estudos incluídos não avaliaram diretamente a farmacocinética da ivermectina, e nossa abordagem foi baseada em simulações validadas sempre que possível pela farmacocinética publicada em humanos. O painel usou estrutura pré-especificada que incorpora a ferramenta ICEMAN para avaliar a credibilidade dos achados no subgrupo. (42)

O painel do GDD solicitou análises de subgrupos com base em: idade [levando em conta crianças x adultos mais jovens x adultos mais idosos (70 anos ou mais)]; gravidade da doença (não grave x grave x COVID-19 crítica); tempo desde o início dos sintomas; e uso de medicamentos concomitantes.

No entanto, não havia dados suficientes dentro do estudo para realizar qualquer uma dessas análises de subgrupo, com base em nosso protocolo pré-especificado. O painel reconheceu que o tratamento de rotina é provavelmente variável entre centros e regiões, e tem evoluído ao longo do tempo. No entanto, tendo em vista que todos os dados são provenientes de estudos clínicos randomizados, o uso das cointervenção que compreendem o tratamento de rotina deve ser dividido de modo equilibrado entre os pacientes dos estudos randomizados, para o grupo de intervenção ou para o de tratamento de rotina.

Estimativas de risco basal (prognóstico de pacientes com COVID-19): para orientar estimativas absolutas de efeito

Os resumos de evidências que informaram a recomendação da orientação relataram os efeitos absolutos previstos da ivermectina em comparação com o tratamento de rotina em todos os desfechos importantes para o paciente. Os efeitos absolutos do tratamen-

to são orientados pelo prognóstico (ou seja, estimativas de risco de linha de base) combinado com as estimativas relativas de efeitos [por exemplo, taxas de risco (RR), OR] obtidas a partir da NMA.

O grupo-controle do estudo WHO SOLIDARITY (13), realizado em uma ampla variedade de países e regiões geográficas, foi identificado pelo painel do GDD como o que geralmente representa a fonte de evidências mais relevante para as estimativas de risco basal referentes a mortalidade e ventilação mecânica. A justificativa para a seleção do estudo WHO SOLIDARITY foi refletir o prognóstico geral da população global para a qual as recomendações das orientações da OMS são feitas. No entanto, o estudo SOLIDARITY incluiu apenas pacientes hospitalizados com COVID-19. Uma vez que a ivermectina foi proposta para uso e frequentemente estudada em pacientes ambulatoriais, nessa ocasião o painel usou a mediana de risco dos grupos de tratamento padrão dos estudos incluídos para as estimativas de risco basal para esses desfechos. Ao aplicar as evidências a um paciente ou ambiente específico, para qualquer medicamento com efeito convincente, os médicos devem levar em consideração o risco de mortalidade do indivíduo e a necessidade de ventilação mecânica. Em vista dos desenhos de estudo, o GDD julgou que, para outros desfechos, usando a mediana ou média de todos os pacientes randomizados para o tratamento de rotina entre os estudos incluídos, forneceria a estimativa mais confiável do risco basal.

Valores e preferências

Não tínhamos informações suficientes para fornecer ao GDD uma descrição confiável das experiências ou valores e preferências dos pacientes em relação às decisões de tratamento para o tratamento com medicamentos contra a COVID-19. O GDD, portanto, confiou em seu próprio julgamento do que os pacientes bem informados valorizariam depois de equilibrar cuidadosamente os benefícios, danos e encargos do tratamento. O GDD incluiu quatro pacientes-parceiros que tiveram experiência com a COVID-19.

O GDD concordou que os seguintes valores e preferências seriam típicos de pacientes bem informados:

- a maioria dos pacientes relutaria em usar um medicamento para o qual as evidências deixam grande incerteza quanto aos efeitos sobre os desfechos que eles consideram importantes. Isso foi particularmente verdadeiro quando as evidências sugeriram que os efeitos do tratamento, se é que existem, são pequenos e a possibilidade de danos importantes permanece;
- em uma situação alternativa com maiores benefícios e menos incerteza em relação aos benefícios e danos, mais pacientes estariam inclinados a escolher a intervenção.

Embora o GDD tenha focado na perspectiva individual do paciente, eles também levaram em conta uma perspectiva populacional na qual viabilidade, aceitabilidade, equidade e custo são considerações importantes.

6 A quem as recomendações se aplicam?

Quadro de informações

A orientação sobre a terapêutica para COVID-19 se aplica a todos os pacientes com COVID-19. Para alguns medicamentos (como corticosteroides), as recomendações podem diferir com base na gravidade da doença COVID-19. O GDD usou as definições de gravidade da OMS com base em indicadores clínicos, adaptadas a partir da categorização de gravidade da doença COVID-19 da OMS (ver abaixo) (17). Essas definições evitam a dependência de acesso a cuidados de saúde para definir subgrupos de pacientes.

Definições de gravidade da OMS

- **COVID-19 crítica** — Definida pelos critérios de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse, choque séptico ou outras condições que normalmente exigiriam o uso de terapias de suporte à vida, como ventilação mecânica (invasiva ou não invasiva) ou terapia vasopressora.
- **COVID-19 grave** — Definida por qualquer um dos seguintes:
 - saturação de oxigênio < 90% em ar ambiente;
 - frequência respiratória > 30 respirações/min em adultos e crianças > 5 anos de idade; ≥ 60 respirações/min em crianças < 2 meses; ≥ 50 em crianças de 2–11 meses; e ≥ 40 em crianças de 1 a 5 anos;
 - sinais de dificuldade respiratória grave (ou seja, uso de músculos acessórios, incapacidade de completar frases inteiras, e em crianças, tiragem intercostal muito grave, grunhido, cianose central ou presença de qualquer outro sinal de risco geral).
- **COVID-19 não grave** — Definida como ausência de quaisquer sinais de COVID-19 grave ou crítica.

Cautela: o painel observou que o limiar de saturação de oxigênio de 90% para definir COVID-19 grave era arbitrário e deve ser interpretado com cautela quando usado para se determinar quais pacientes devem receber corticosteroides sistêmicos. Por exemplo, os médicos devem usar seu julgamento para determinar se uma baixa saturação de oxigênio é sinal de gravidade ou é normal para determinado paciente que sofre de doença pulmonar crônica. Da mesma forma, uma saturação > 90%–94% em ar ambiente é anormal (em pacientes com pulmões normais) e pode ser sinal precoce de doença grave, se o paciente estiver em uma tendência decrescente. Geralmente, se houver alguma dúvida, o painel sugeriu errar por excesso de zelo, considerando a doença grave.

O infográfico ilustra esses três grupos de gravidade da doença e as principais características a serem aplicadas na prática.



População

Esta recomendação se aplica apenas a pessoas com estas características:



Pacientes com Covid-19 confirmado

Gravidade da doença

Moderada	Grave	Crítica
Ausência com Covid-19 confirmado	SpO ₂ < 90% no ar ambiente	Requer tratamento de suporte de vida
	Frequência respiratória > 30 em adultos	Síndrome do desconforto respiratório agudo
	Frequência respiratória elevada em crianças	Sepse
	Sinais de dificuldade respiratória grave	Choque séptico

Infográfico coproduzido por BMJ e MAGIC; designer Will Stahl-Timmins (ver [BMJ Rapid Recommendations](#)).

7 Recomendações para terapêutica

7.1 Ivermectina

Apenas em situações de pesquisa

Novo

Recomendamos não usar ivermectina em pacientes com COVID-19, exceto no contexto de um estudo clínico.

Observação: essa recomendação se aplica a pacientes com qualquer nível de gravidade da doença e qualquer duração dos sintomas.

A recomendação de usar um medicamento apenas no contexto de um estudo clínico é apropriada quando há evidências de certeza muito baixa e pesquisas futuras têm um grande potencial para reduzir a incerteza sobre os efeitos da intervenção e para fazer isso a um custo razoável.

Informação prática

O GDD fez uma recomendação contra o uso de ivermectina para tratamento de pacientes com COVID-19 fora do contexto de um estudo clínico e, portanto, as considerações práticas são menos relevantes para esse medicamento.

Evidências para decisão

Benefícios e danos

Os efeitos da ivermectina na mortalidade, na ventilação mecânica, na hospitalização, no tempo de hospitalização e na eliminação viral permanecem incertos devido à pouca certeza das evidências que abordam cada um desses desfechos. A ivermectina pode ter pouco ou nenhum efeito no tempo até a melhora clínica (evidência de baixa certeza). A ivermectina pode aumentar o risco de EAGs levando à descontinuação do medicamento (evidência de baixa certeza).

As análises de subgrupos não indicaram modificação do efeito com base na dose. Não foi possível examinar subgrupos com base na idade do paciente ou gravidade da doença devido a dados insuficientes do estudo (consulte a Seção 5). Portanto, assumimos efeitos semelhantes em todos os subgrupos. Essa recomendação se aplica a pacientes com qualquer nível de gravidade da doença e qualquer duração dos sintomas.

Certeza da evidência

Para a maioria dos desfechos principais, incluindo mortalidade, ventilação mecânica, hospitalização, tempo de hospitalização e eliminação viral, o painel considerou as evidências como tendo certeza muito baixa. A evidência foi classificada como certeza muito baixa, principalmente por causa da Imprecisão muito grave para a maioria dos desfechos: os dados agregados tinham amplos intervalos de confiança e/ou muito poucos eventos. Também havia graves preocupações relacionadas ao risco de viés para alguns desfechos, especificamente falta de cegamento, falta de pré-registro do estudo e falta de relatório de desfecho para um estudo que não relatou ventilação mecânica, apesar de pré-especificá-la em seu protocolo (viés de publicação).

Para obter mais detalhes, ver a seção Justificativa desta recomendação. Para outros desfechos, incluindo EAGs e tempo até a melhora clínica, a certeza das evidências foi baixa.

Preferência e valores

Aplicando os valores e preferências acordados (ver Seção 5), o GDD inferiu que quase todos os pacientes bem informados gostariam de receber ivermectina apenas no contexto de um estudo randomizado, tendo em vista que a evidência deixou um alto grau de incerteza referente aos efeitos mortalidade, necessidade de ventilação mecânica, necessidade de hospitalização e outros desfechos críticos de interesse e havia possibilidade de danos, tais como EAGs associados ao tratamento. O painel antecipou pouca variação nos valores e preferências entre os pacientes no que se refere a essa intervenção.

Recursos e outras considerações

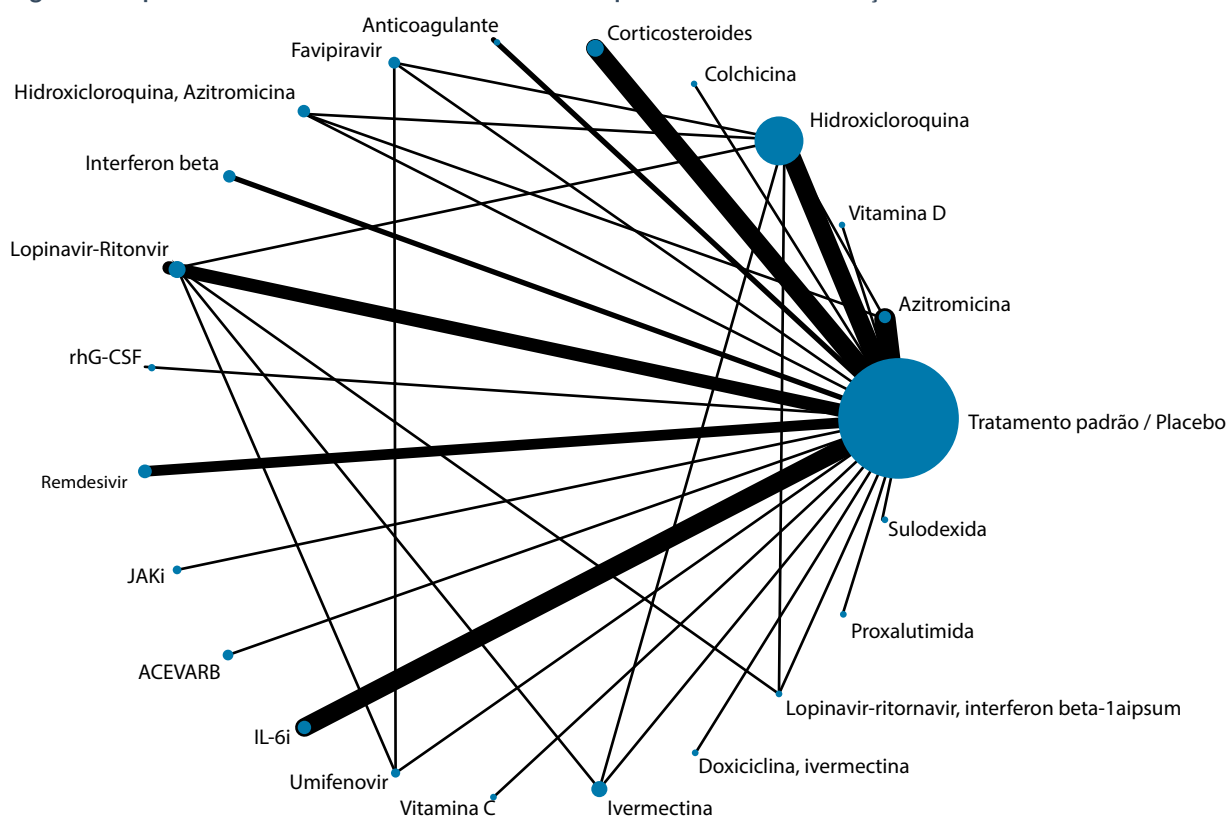
A ivermectina é um medicamento relativamente barato e amplamente disponível, inclusive em locais de baixa renda. O baixo custo e a ampla disponibilidade não exigem, na opinião do painel, o uso de uma droga em que qualquer benefício permanece muito incerto, e as preocupações contínuas sobre os danos permanecem. Embora o custo possa ser baixo por paciente, o painel do GDD levantou preocupações sobre o desvio de atenção e recursos do atendimento que provavelmente proporcionaria um benefício, como corticosteroides em pacientes com COVID-19 grave e outras intervenções de cuidados de suporte. Além disso, o uso de ivermectina para COVID-19 desviaria o fornecimento de medicamentos para longe de patologias para as quais ela está claramente indicada, potencialmente contribuindo para a escassez de medicamentos, especialmente para os programas de controle e eliminação de helmintos. Devem ser levadas em consideração outras infecções endêmicas que podem piorar com corticosteroides. Se forem usados esteroides no tratamento da COVID-19, o tratamento empírico com ivermectina ainda pode ser levado em consideração em áreas endêmicas de *estrongiloidíase*, a critério dos médicos que supervisionam o tratamento, embora não para o tratamento de COVID-19 propriamente dito.

Justificativa

Ao passar da evidência para uma recomendação sobre o uso de ivermectina em pacientes com COVID-19 apenas no contexto de um estudo clínico, o painel enfatizou o alto grau de incerteza nos desfechos mais críticos, como mortalidade e necessidade de ventilação mecânica. Também observou as evidências sugerindo possíveis danos associados ao tratamento, com aumento de eventos adversos. O GDD não antecipou variabilidade importante nos valores e nas preferências dos pacientes. Outros fatores contextuais, como considerações de recursos, acessibilidade, viabilidade e impacto na equidade em saúde, não alteraram a recomendação.

Em comparação com os medicamentos avaliados anteriormente como parte da orientação dinâmica da OMS sobre terapêutica para a COVID-19 (ver a seguir), atualmente há bem menos dados de ECR disponíveis para a ivermectina. Os dados existentes sobre a ivermectina também têm um grau substancialmente mais alto de incerteza, sendo que os estudos incluídos envolveram substancialmente menos pacientes com bem menos eventos. A Figura 1 é o mapa da rede para mortalidade da LNMA correspondente que informa esta orientação. No mapa, o tamanho dos nós (círculos azuis) se correlaciona com o número de pacientes randomizados para essa intervenção em todos os estudos incluídos; está claro que o tamanho do nó ivermectina é bem menor do que o de outras intervenções que foram submetidas às orientações da OMS, como corticosteroides, hidroxiclороquina e lopinavir/ritonavir. A largura da linha que conecta duas intervenções específicas se correlaciona com o número de pacientes e o número de eventos nesta comparação em todos os estudos; novamente, as linhas que conectam a ivermectina ao tratamento padrão, bem como aos comparadores lopinavir/ritonavir e hidroxiclороquina, são bem mais finas em comparação com as dos medicamentos que foram avaliados anteriormente nesta orientação.

Figura 1. Mapa de rede da metanálise dinâmica em rede que informa esta orientação



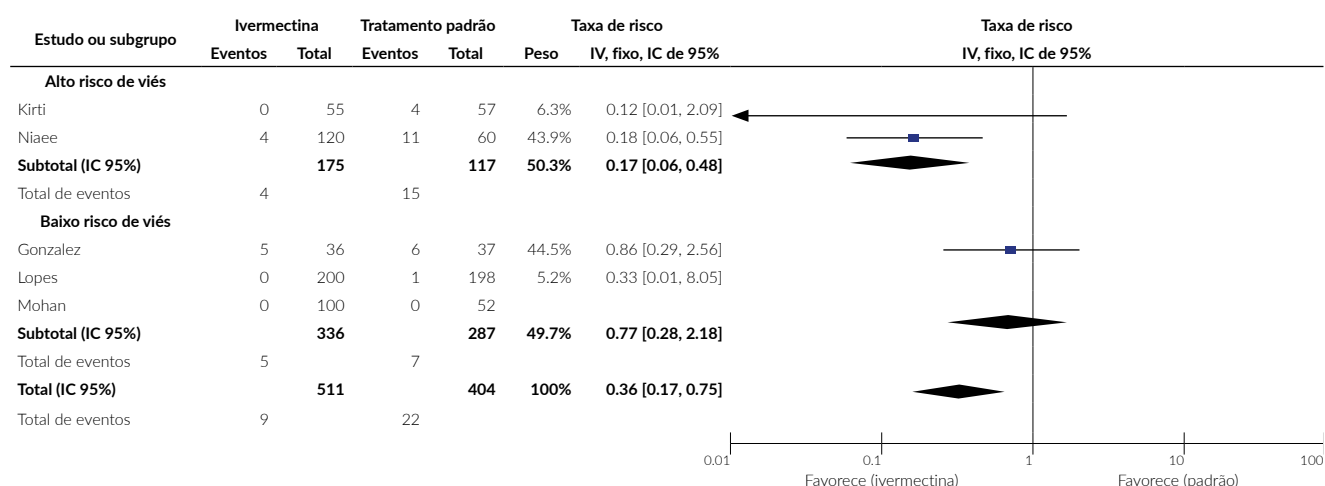
Os medicamentos para os quais esta orientação já emitiu recomendações incluem corticosteroides, remdesivir, hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir.

Alto grau de incerteza

A certeza nas estimativas de efeito da ivermectina sobre os principais desfechos de interesse, incluindo mortalidade, é muito baixa e, portanto, o efeito da ivermectina sobre esses desfechos permanece incerto. Há dois domínios que contribuem para essa incerteza: grave risco de viés; e grave imprecisão. Embora 16 ECRs tenham contribuído para o resumo das evidências que informam sobre esse medicamento, apenas cinco compararam diretamente a ivermectina com o tratamento padrão e relataram a mortalidade (43-47). Digno de nota, e em linha com a nossa metodologia, foi o fato de que a equipe LNMA excluiu os estudos quase randomizados ou qualquer ECR que não usasse técnicas explícitas de randomização.

Desses cinco ECRs, dois (43, 44) tinham alto risco de viés, devido ao cegamento inadequado. Um desses dois estudos (43) também começou a incluir e randomizar os pacientes antes que o protocolo fosse publicado, outro fator que contribui para maior risco de viés. O impacto em potencial do risco de viés é exemplificado por análises de subgrupos para mortalidade com base no risco de viés do estudo. Conforme demonstrado no gráfico em floresta (Figura 2), a estimativa combinada de todos os cinco estudos clínicos randomizados que comparam diretamente a ivermectina com o tratamento padrão sugere redução na mortalidade com a ivermectina, mas esse efeito não é aparente se considerarmos apenas os estudos com baixo risco de viés (que juntos contribuem com quase dois terços das evidências). Esse achado aumenta o grau de incerteza quanto ao verdadeiro efeito da ivermectina na mortalidade. De modo condizente com a evidência direta, um fenômeno semelhante é observado com a evidência indireta que compara a ivermectina com o tratamento padrão (por meio de comparações com a hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir). A evidência indireta que sugere redução na mortalidade com a ivermectina é impulsionada quase inteiramente por um estudo com alto risco de viés (48) devido à falta de descrição detalhada de cegamento ou randomização e à falta de um protocolo de estudo disponível publicamente (não mostrado na figura).

Figura 2. Gráfico em floresta mostrando a comparação direta de ivermectina versus padrão de tratamento para mortalidade com análise de subgrupo por risco de viés



IV: variância inversa.

Além das preocupações relacionadas ao risco de viés, para o desfecho mortalidade, existem preocupações muito graves relacionadas à imprecisão. De acordo com o GRADE, a imprecisão é avaliada com base em abordagem de intervalo de confiança e avaliação do tamanho da informação (número de eventos), garantindo que haja informações adequadas para serem feitos julgamentos informados. (49) Nesse caso, apesar dos intervalos de confiança que sugerem benefício com a ivermectina, o tamanho da informação é muito baixo. Para mortalidade (e ignorando as preocupações relacionadas ao risco de viés discutido acima), houve 9 mortes em todos os 511 pacientes randomizados para ivermectina (1,76%) e 22 mortes em todos os 404 pacientes randomizados para atendimento padrão (5,45%). Esse é um número extremamente pequeno de eventos nos quais basear as conclusões e bem abaixo do tamanho ótimo de informações. Na verdade, a realização de um exercício teórico em que seja feita uma mudança de três eventos (mortes) entre os randomizados para tratamento padrão para aqueles randomizados para ivermectina elimina qualquer significância estatística, um achado que sugere que os resultados poderiam ser razoavelmente decorrentes apenas do acaso. Além disso, a evidência que orienta essa comparação provém de vários pequenos estudos, aumentando o risco de desequilíbrios não reconhecidos nos grupos do estudo. Dada a grande probabilidade de que o acaso possa estar desempenhando um papel nas descobertas observadas, o painel acreditou que havia uma imprecisão muito grave, reduzindo ainda mais a certeza geral dos achados.

Essa combinação de risco grave de viés e imprecisão muito grave contribuiu para uma certeza muito baixa de evidência para mortalidade, apesar de estimativa pontual e de intervalo de confiança que parecem sugerir benefício com a ivermectina. Como resultado, o painel concluiu que o efeito da ivermectina na mortalidade é incerto. Considerações semelhantes foram aplicadas a outros desfechos críticos, incluindo ventilação mecânica, hospitalização e tempo de hospitalização, e resultaram em uma certeza muito baixa para esses desfechos também.

Análises de subgrupos

Conduzimos a análise de subgrupos apenas para efeito da dose de ivermectina e o painel não encontrou evidência de um efeito de subgrupo (ver Seção 5). A falta de comparações dentro do estudo impediu análises de subgrupos por idade ou gravidade da doença. Portanto, o painel não fez recomendação de subgrupo para esse medicamento. Em outras palavras, a recomendação contra a ivermectina, exceto no contexto de estudos clínicos, é aplicável à gravidade da doença, grupos de idade e todos os esquemas de dosagem de ivermectina.

Aplicabilidade

Nenhum dos ECRs incluídos envolveu crianças menores de 15 anos e, portanto, a aplicabilidade desta recomendação para crianças é atualmente incerta. No entanto, o painel não tinha motivos para supor que as crianças com COVID-19 responderiam de forma diferente ao tratamento com ivermectina. Houve considerações semelhantes para gestantes, sem dados que analisassem diretamente essa população, mas sem nenhuma razão para sugerir que elas responderiam de maneira diferente à de outros adultos.

Incertezas

Ver o final do documento para incertezas residuais (Seção 8).

Pergunta clínica/ PICO

População: pacientes com infecção por COVID-19 (todas as gravidades da doença).

Intervenção: ivermectina.

Comparador: tratamento de rotina.

Resumo

Desfecho Tempo	Resultados e medições do estudo	Estimativas de efeito absoluto		Certeza da evidência (qualidade da evidência)	Resumo em texto simples
		Tratamento padrão	Ivermectina		
Mortalidade	Razão de probabilidade 0,19 (IC 95% 0,09 – 0,36). Com base em dados de 1.419 pacientes em 7 estudos. 1 (randomizado controlado)	70 por 1.000	14 por 1.000	Muito baixo devido ao grave risco de viés e imprecisão muito grave ²	O efeito da ivermectina na mortalidade é incerto.
		Diferença: 56 a menos por 1.000 (IC 95% 63 a menos – 44 a menos)			
Ventilação mecânica	Razão de probabilidade 0,51 (IC 95% 0,12 – 1,77). Com base em dados de 687 pacientes em 5 estudos. (Controlados randomizados)	20 por 1.000	10 por 1.000	Muito baixo devido à imprecisão muito grave e viés de publicação ³	O efeito da ivermectina na ventilação mecânica é incerto.
		Diferença: 10 a menos por 1.000 (IC 95% 18 a menos – 15 a mais)			
Eliminação viral 7 dias	Razão de probabilidade 1,62 (IC 95% 0,95 – 2,86). Com base em dados de 625 pacientes em 6 estudos. (Controlados randomizados)	500 por 1.000	618 por 1.000	Baixo devido à grave inconsistência e imprecisão ⁴	A ivermectina pode aumentar ou não ter efeito sobre a eliminação viral.
		Diferença: 118 a mais por 1.000 (IC 95% 13 a menos – 241 a mais)			
Hospitalização (somente pacientes ambulatoriais)	Razão de probabilidade 0,36 (IC 95% 0,08 – 1,48). Com base em dados de 398 pacientes em 1 estudo. (Controlado randomizado)	50 por 1.000	18 por 1.000	Muito baixo devido à extrema imprecisão ⁵	O efeito da ivermectina na hospitalização é incerto.
		Diferença: 32 a menos por 1.000 (IC 95% 47 a menos – 23 a mais)			
Eventos adversos graves	Razão de probabilidade 3,07 (IC 95% 0,77 – 12,09). Com base em dados de 584 pacientes em 3 estudos. (Controlados randomizados)	9 por 1.000	27 por 1.000	Baixo devido à imprecisão muito grave ⁶	A ivermectina pode aumentar o risco de eventos adversos graves que levam à descontinuação do medicamento.
		Diferença: 18 a mais por 1.000 (IC 95% 2 a menos – 89 a mais)			
Tempo até a melhora clínica	Medido por: dias menor melhor. Com base em dados de: 633 pacientes em 2 estudos. (Controlados randomizados)	11 dias (Média)	10,5 dias (Média)	Baixo devido à imprecisão muito grave ⁷	A ivermectina pode ter pouca ou nenhuma diferença no tempo até a melhora clínica
		Diferença: DM 0,5 a menos (IC 95% 1,7 a menos – 1,1 a mais)			

Desfecho Tempo	Resultados e medições do estudo	Estimativas de efeito absoluto		Certeza da evidência (qualidade da evidência)	Resumo em texto simples
		Tratamento padrão	Ivermectina		
Tempo de hospitalização	Medido por: dias menor melhor. Com base em dados de: 252 pacientes em 3 estudos. (Controlados randomizados)	12,8 dias (Média)	11,7 dias (Média)	Muito baixo devido à grave imprecisão, inconsistência e grave risco de viés ⁸	O efeito da ivermectina no tempo de internação hospitalar é incerto.
		Diferença: DM 1,1 a menos (IC 95% 2,3 a menos – 0,1 a mais)			
Tempo até a eliminação viral	Medido por: dias menor melhor. Com base em dados de: 559 pacientes em 4 estudos. (Controlados randomizados)	7,3 dias (Média)	5,7 dias (Média)	Muito baixo devido à imprecisão muito grave e risco grave de viés ⁹	Não temos certeza se a ivermectina melhora ou piora o tempo até a eliminação viral
		Diferença: DM 1,6 a menos (IC 95% 4,1 a menos – 3 a mais)			

1. Revisão sistemática (3) **Linha de base/comparador:** grupo de controle de referência usado para a intervenção. Decidimos usar o grupo-controle do estudo WHO SOLIDARITY, refletindo o tratamento de rotina em todos os países participantes do estudo.
2. **Risco de viés: Grave.** O grande estudo que contribuiu com a maior parte da estimativa de efeito foi conduzido por estudos que não foram cegados. **Inconsistência: Não grave. Indiretividade: Não grave. Imprecisão: Muito grave.** O número total de eventos foi muito pequeno. **Viés de publicação: Não grave.**
3. **Inconsistência: Não grave. Indiretividade: Não grave. Imprecisão: Muito grave.** Bem poucos eventos e intervalos confiáveis que incluem benefícios e danos importantes. **Viés de publicação: Grave.**
4. **Inconsistência: Grave.** As estimativas pontuais variaram amplamente e os intervalos confiáveis não se sobrepõem substancialmente.
5. **Indiretividade: Não grave. Imprecisão: Grave.** O intervalo de credibilidade não inclui nenhum efeito. **Viés de publicação: Não grave.**
6. **Inconsistência: Não grave. Indiretividade: Não grave. Imprecisão: Muito grave.** O intervalo de credibilidade inclui benefícios e danos importantes. **Viés de publicação: Não grave.**
7. **Inconsistência: Não grave. Indiretividade: Não grave. Imprecisão: Grave.** O intervalo de credibilidade inclui pouca ou nenhuma diferença. **Viés de publicação: Não grave.**
8. **Inconsistência: Não grave. Indiretividade: Não grave. Imprecisão: Muito grave. Viés de publicação: Não grave.**
9. **Risco de viés: Grave.** Resultado impulsionado por um estudo que não foi cegado. **Inconsistência: Grave.** Apesar da sobreposição dos intervalos de confiança, as estimativas pontuais são discrepantes. **Indiretividade: Não grave. Imprecisão: Grave.** Os intervalos confiáveis não incluem diferenças. **Viés de publicação: Não grave.**
10. **Risco de viés: Grave.** Preocupações em torno do risco de viés. **Inconsistência: Não grave. Indiretividade: Não grave. Imprecisão: Muito grave.** O intervalo de credibilidade inclui benefícios e danos importantes. **Viés de publicação: Não grave.**

7.2 Hidroxicloroquina (publicada em 17 de dezembro de 2020)

A terceira versão da orientação dinâmica da OMS abordou o uso da hidroxicloroquina (e lopinavir/ritonavir, veja a seguir) em pacientes com COVID-19. Ela se seguiu à pré-publicação do estudo WHO SOLIDARITY, em 15 de outubro de 2020, que relatava os resultados do tratamento com remdesivir, hidroxicloroquina e lopinavir-ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19. (50) O papel desses medicamentos na prática clínica permanece incerto, com limitadas evidências de estudos anteriores. O estudo WHO SOLIDARITY acrescentou 11.266 pacientes randomizados (2.570 para remdesivir, 954 para hidroxicloroquina e 1.411 para lopinavir-ritonavir, 6.331 para o tratamento de rotina) e teve potencial de mudar a prática. (13, 50)

Evidências

O resumo das evidências para a hidroxicloroquina foi baseado em 30 estudos e 10.921 participantes para os quais a NM forneceu estimativas relativas de efeito para desfechos importantes para o paciente (Tabela 3). Cinco dos estudos (414 participantes no total) randomizaram alguns pacientes para a cloroquina.

Tabela 3. Resumo dos estudos e características dos estudos que orientam a recomendação de hidroxiclороquina
(estudos = 30, total de pacientes = 10.921)

Região geográfica	Região das Américas Região do Sudeste Asiático Região do Pacífico Ocidental Região Europeia Região do Mediterrâneo Oriental	Mediana (variação) Média (variação entre os estudos que relatam isso), % Região das Américas (12 estudos, 2.358 pacientes) Região Sudeste Asiático e regiões do Pacífico Ocidental (7 estudos, 731 pacientes) Região Europeia (10 estudos, 7.638 pacientes) Região do Mediterrâneo Oriental (1 estudo, 194 pacientes)
Gravidade da doença	Não grave Grave Doente crítico	Leve / Moderada (10 estudos, 2.436 pacientes) Grave (1 estudo, 479 pacientes) Doente crítico (0 estudos, 0 pacientes)
Ventilado mecanicamente na linha de base ^b	Média (variação), %	3.23 (0–16.8)
Idade ^c	Média (variação das médias), anos	50.8 (32.9–77.0)
Sexo ^d	Média (variação das médias), % mulheres	46.9 (30.0–71.0)
Dose de ataque Dia 1 ^e		1.010 (800–1.600)
Dose cumulativa total ^f	Mediana (variação), mg	4.000 (2.000–11.200)
Duração da terapia ^g	Mediana (variação), dias	7 (4–16)
Tipo de tratamento	n (%) pacientes internados n (%) pacientes ambulatoriais	Paciente interno: 9.549 (87,4) Paciente ambulatorial: 1.372 (12,6)
Participantes dos estudos	Mediana (variação)	364 (2–4.716)
Uso concomitante de corticosteroides ^h	Média (variação entre os estudos que relatam isso), %	12.61 (8.0–19.5)

Notas:

- ^a 19 estudos não relataram a gravidade da doença dos pacientes.
- ^b 19 estudos não relataram a proporção de ventilação mecânica no início do estudo.
- ^c Com base em 15 estudos e 8.006 pacientes. Para os outros 15 estudos: 1 estudo não relatou a idade dos pacientes; e os outros 14 estudos relataram que a idade dos pacientes era ≥ 12 , 18 ou 40 anos.
- ^d 14 estudos não relataram o sexo dos pacientes.
- ^e Os 10 estudos não usaram dose de ataque.
- ^f 1 estudo relatou variação do tempo de tratamento.
- ^g 1 estudo relatou variação do tempo de tratamento.
- ^h 23 estudos clínicos não relataram o uso concomitante de corticosteroides.

Risco basal

Os efeitos absolutos do tratamento são orientados pelo prognóstico (ou seja, estimativas de risco de linha de base) combinado com as estimativas relativas de efeitos [por exemplo, taxas de risco, razão de probabilidade], obtidas a partir da NMA.

O grupo-controle do estudo WHO SOLIDARITY,⁽¹³⁾ realizado em uma ampla variedade de países e regiões geográficas, foi identificado pelo painel do GDD como o que representa a fonte de evidências mais relevante para calcular as estimativas de risco basal referentes aos desfechos mortalidade e à ventilação mecânica. A justificativa para a seleção do estudo WHO SOLIDARITY foi refletir o prognóstico geral da população global para a qual as recomendações das orientações da OMS são feitas. Ao aplicar as evidências a um paciente ou contexto específico, deve ser considerado o risco individual ou do contexto referente à mortalidade e à ventilação mecânica. Em vista dos desenhos de estudo, o GDD determinou que para outros desfechos usando a mediana ou a média de todos os pacientes randomizados para tratamento de rotina entre os estudos incluídos forneceria a estimativa mais confiável do risco de linha de base.

Análise de subgrupos

Para a hidroxicloroquina, o painel GDD solicitou análises de subgrupos com base na idade [levando em consideração crianças x adultos mais jovens (por exemplo, menos de 70 anos) x adultos mais idosos (por exemplo, 70 anos ou mais)], na gravidade da doença (não grave x grave x COVID crítica) e no fato de ela ter sido ou não administrada concomitantemente com a azitromicina.

O painel também solicitou análise de subgrupos com base em doses altas e doses baixas de hidroxicloroquina. Uma abordagem categórica referente à dosagem de hidroxicloroquina mostrou-se impossível porque os estudos usaram dose de ataque, dose de manutenção e duração variáveis. Assim sendo, em colaboração com um especialista em farmacologia (professor Andrew Owen), modelamos as concentrações séricas esperadas ao longo do tempo. Nossa hipótese é a de que as concentrações mínimas mais altas no início do curso de tratamento (por exemplo, concentração mínima no Dia 3) podem ser mais efetivas do que as concentrações mínimas mais baixas. Também levantamos a hipótese de que concentrações séricas máximas mais elevadas (por exemplo, concentração máxima no último dia) podem resultar em maior risco de efeitos adversos do que concentrações séricas máximas mais baixas. Em nosso modelo farmacocinético, a dose cumulativa foi altamente correlacionada com todas as medidas de concentrações séricas no dia 3 e no dia final do tratamento e, portanto, decidimos usar a dose cumulativa como a análise primária. A concentração mínima no Dia 3 foi menos fortemente correlacionada com a dose cumulativa total ($R^2 = 0,376$) e, com isso, realizamos uma análise de subgrupo de sensibilidade com concentrações mínimas previstas no Dia 3 para desfechos de eficácia.

Quadro de informações

A recomendação referente à hidroxicloroquina foi publicada em 17 de dezembro de 2020 como a [terceira versão](#) da orientação dinâmica da OMS e no BMJ como [Recomendações Rápidas](#). Nenhuma alteração foi feita para a recomendação de hidroxicloroquina nesta quarta versão da orientação. Leia o texto da seção para obter um resumo das evidências solicitadas para orientar a recomendação resultante do estudo WHO SOLIDARITY.

Recomendação contra

Não recomendamos a administração de hidroxicloroquina ou cloroquina para o tratamento de COVID-19.

Observação: essa recomendação se aplica a pacientes com qualquer nível de gravidade da doença e qualquer duração dos sintomas.

Informação prática

O GDD fez uma forte recomendação contra o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina para o tratamento de pacientes com COVID-19. O uso de hidroxicloroquina pode impedir o uso de outras drogas importantes que também prolongam o intervalo QT, como azitromicina e fluoroquinolonas. O uso concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QT deve ser feito com extrema cautela.

Evidências para decisão

Benefícios e danos

A hidroxicloroquina e a cloroquina provavelmente não reduzem a mortalidade ou a necessidade de ventilação mecânica e podem não reduzir o tempo de hospitalização. As evidências não excluem o potencial para um pequeno risco aumentado de morte e ventilação mecânica com o uso da hidroxicloroquina. O efeito sobre outros desfechos menos importantes, incluindo o tempo para resolução dos sintomas, a hospitalização e o tempo de ventilação mecânica, permanece incerto.

A hidroxicloroquina pode aumentar o risco de diarreia e náuseas/vômitos; um achado condizente com a evidência de seu uso em outras enfermidades. Diarreia e vômitos podem aumentar o risco de hipovolemia, hipotensão e lesão renal aguda, especialmente em locais nos quais os recursos de saúde sejam limitados. É incerto se a hidroxicloroquina aumenta ou não o risco de toxicidade cardíaca, incluindo arritmias com risco de vida, e em que grau ela o faz.

As análises de subgrupos não indicaram modificação de efeito com base na gravidade da doença (comparando tanto pacientes críticos x graves/não graves ou não graves x críticos/graves) ou idade (comparando os pacientes com < 70 anos com os > 70 anos). Além disso, a dose cumulativa e as concentrações mínimas séricas previstas no Dia 3 não modificaram o efeito para nenhum desfecho. Portanto, presumimos efeitos semelhantes em todos os subgrupos.

Também revisamos as evidências comparando o uso de hidroxicloroquina mais azitromicina versus hidroxicloroquina isoladamente. Não houve evidências de que a adição de azitromicina modificou o efeito da hidroxicloroquina para qualquer desfecho (certeza muito baixa).

Certeza da evidência

Para os principais desfechos de mortalidade e ventilação mecânica, o painel considerou as evidências como de certeza moderada. Havia preocupações residuais sobre a falta de cegamento nos maiores julgamentos e a imprecisão. Por exemplo, o intervalo confiável em torno do efeito combinado deixa em aberto a possibilidade de uma redução muito pequena na mortalidade. A qualidade da evidência foi baixa para diarreia e náusea/vômito por causa da falta de cegamento em muitos dos estudos e porque o número total de pacientes incluídos nos estudos que relataram esses desfechos foi menor do que o tamanho ótimo de informação (embora o intervalo de credibilidade estabelecido tenha tendido inteiramente para o lado do dano em ambos os desfechos).

Para todos os outros desfechos, a certeza da evidência foi baixa ou muito baixa. As principais preocupações com os dados foram a imprecisão (os intervalos confiáveis incluíram benefícios e danos importantes), bem como o risco de viés (falta de cegamento).

Preferência e valores

Aplicando os valores e preferências acordados (consulte a seção de evidências acima), o GDD inferiu que quase todos os pacientes bem informados não gostariam de receber hidroxiquina, tendo em vista as evidências que sugerem que provavelmente não houve efeito sobre a mortalidade ou a necessidade de ventilação mecânica, havendo um risco de eventos adversos, incluindo diarreia e náuseas e vômitos. O painel não esperava que houvesse muita variação nos valores e preferências entre os pacientes no que se refere a esta intervenção.

Recursos e outras considerações

A hidroxiquina e a cloroquina são relativamente baratas em comparação com outras drogas usadas para a COVID-19 e já estão amplamente disponíveis, inclusive em locais de baixa renda. Apesar disso, o painel considerou que quase todos os pacientes decidiriam não usar hidroxiquina ou cloroquina porque os danos superam os benefícios. Embora o custo possa ser baixo por paciente, o painel do GDD levantou preocupações sobre o desvio de atenção e de recursos do atendimento que provavelmente proporcionaria benefícios, como corticosteroides em pacientes com COVID-19 grave e outras intervenções de cuidados de suporte.

Justificativa

Ao passar da evidência para a forte recomendação contra o uso de hidroxiquina ou cloroquina para pacientes com COVID-19, o painel enfatizou a evidência de certeza moderada de que provavelmente não haveria redução na mortalidade ou na necessidade de ventilação mecânica. Também observou as evidências sugerindo possíveis danos associados ao tratamento, com aumento de náuseas e diarreia. O GDD não antecipou variabilidade importante nos valores e preferências do paciente e outros fatores contextuais, tais como considerações de recursos, acessibilidade, viabilidade e impacto na equidade em saúde (ver o resumo desses fatores em evidência para decisão).

Análises de subgrupos

O painel não encontrou evidência de um efeito de subgrupo em pacientes com diferentes níveis de gravidade da doença, entre adultos e idosos, e em diferentes doses e, portanto, não fez recomendação de subgrupo para este medicamento. Em outras palavras, a forte recomendação é aplicável em toda a gravidade da doença, faixas etárias e todas as doses e esquemas de dosagem de hidroxiquina.

Os estudos incluíram pacientes de todo o mundo, com todas as gravidades da doença, e tratados em diferentes locais (ambulatorial e hospitalar). Embora os estudos não tenham relatado efeitos de subgrupo por tempo a partir do início dos sintomas, muitos dos estudos incluíram pacientes no início do curso da doença. O painel GDD, portanto, considerou que a evidência se aplica a todos os pacientes com COVID-19.

Aplicabilidade

Populações especiais

Nenhum dos ECRs incluídos envolveu crianças e, portanto, a aplicabilidade dessa recomendação para crianças é atualmente incerta. No entanto, o painel não tinha motivos para supor que as crianças com COVID-19 responderiam de forma diferente ao tratamento com hidroxiquina. Houve considerações semelhantes em relação às gestantes, sem dados que examinassem diretamente essa população, mas sem nenhuma justificativa para sugerir que elas responderiam de forma diferente à de outros adultos. A hidroxiquina atravessa a barreira placentária e há preocupações de que ela possa causar danos à retina em neo-

natos. Embora a hidroxiclороquina tenha sido usada em gestantes com doenças autoimunes sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico, as gestantes podem ter ainda mais razões do que outras pacientes para relutar em usar a hidroxiclороquina para COVID-19.

Em combinação com azitromicina

Não houve evidências na NMA de que a adição de azitromicina modificasse o efeito da hidroxiclороquina para qualquer desfecho. Como não houve dados de estudo que sugerissem que a azitromicina modifique favoravelmente o efeito da hidroxiclороquina, a recomendação contra hidroxiclороquina e cloroquina se aplica a pacientes que estejam ou não recebendo azitromicina concomitantemente.

Incertezas

Ver o final do documento para incertezas residuais (Seção 8). O painel do GDD considerou improvável que estudos futuros identificassem um subgrupo de pacientes que provavelmente se beneficiariam com a hidroxiclороquina ou cloroquina.

Pergunta clínica/ PICO

População: pacientes com infecção por COVID-19 (todas as gravidades da doença).

Intervenção: hidroxiclороquina + tratamento de rotina.

Comparador: tratamento usual.

Resumo

Desfecho Tempo	Resultados e medições do estudo	Estimativas de efeito absoluto		Certeza da evidência (qualidade da evidência)	Resumo em texto simples
		Tratamento padrão	Hidroxicloroquina		
Mortalidade	Razão de probabilidade 1,11 (IC 95% 0,95 – 1,31). Com base em dados de 10.859 pacientes em 29 estudos ¹ (randomizado controlado)	106 por 1.000	116 por 1.000	Moderado devido ao risco limítrofe de viés e imprecisão ²	A hidroxicloroquina provavelmente não reduz a mortalidade.
		Diferença: 10 a mais por 1.000 (IC 95% 5 a menos – 28 a mais)			
Ventilação mecânica	Razão de probabilidade 1,2 (IC 95% 0,83 – 1,81). Com base em dados de 6.379 pacientes em 5 estudos. (Controlados randomizados)	106 por 1.000	116 por 1.000	Moderado devido ao risco limítrofe de viés e grave Imprecisão ³	A hidroxicloroquina provavelmente não reduz a necessidade de ventilação mecânica.
		Diferença: 18 a mais por 1.000 (IC 95% 16 a menos – 70 a mais)			
Eliminação viral 7 dias	Razão de probabilidade 1,08 (IC 95% 0,25 – 4,78). Com base em dados de 280 pacientes em 4 estudos. (Controlados randomizados)	105 por 1.000	123 por 1.000	Muito baixo devido à imprecisão muito grave ⁴	O efeito da hidroxicloroquina na eliminação viral é muito incerto.
		Diferença: 19 a mais por 1.000 (IC 95% 294 a menos – 334 a mais)			
Hospitalização	Razão de probabilidade 0,39 (IC 95% 0,12 – 1,28). Com base em dados de 465 pacientes em 1 estudo. (Controlado randomizado)	483 por 1.000	502 por 1.000	Muito baixo devido à Imprecisão e grave Indiretividade ⁵	O efeito da hidroxicloroquina na hospitalização é incerto.
		Diferença: 28 a menos por 1.000 (IC 95% 41 a menos – 12 a mais)			
Toxicidade cardíaca	Com base em dados de 3.287 pacientes em 7 estudos. (Controlados randomizados)	47 por 1.000	19 por 1.000	Muito baixo devido à grave imprecisão, risco de viés e indiretividade ⁶	O efeito da hidroxicloroquina na toxicidade cardíaca é incerto.
		Diferença: 10 a mais por 1.000 (IC 95% 0 a mais – 30 a mais)			
Diarreia	Razão de probabilidade 1,95 (IC 95% 1,4 – 2,73). Com base em dados de 979 pacientes em 6 estudos. (Controlados randomizados)	46 por 1.000	56 por 1.000	Baixo devido à grave imprecisão e risco de viés ⁷	A hidroxicloroquina pode aumentar o risco de diarreia.
		Diferença: 106 a mais por 1.000 (IC 95% 48 a mais – 174 a mais)			
Náusea/vômito	Razão de probabilidade 1,74 (IC 95% 1,26 – 2,41). Com base em dados de 1.429 pacientes em 7 estudos. (Controlados randomizados)	149 por 1.000	161 por 1.000	Baixo devido à grave imprecisão e risco de viés ⁸	A hidroxicloroquina pode aumentar o risco de náuseas e vômitos.
		Diferença: 62 a mais por 1.000 (IC 95% 23 a mais – 110 a mais)			

Desfecho Tempo	Resultados e medições do estudo	Estimativas de efeito absoluto		Certeza da evidência (qualidade da evidência)	Resumo em texto simples
		Tratamento padrão	Hidroxiclороquina		
Delírio	Razão de probabilidade 1,59 (IC 95% 0,77 – 3,28). Com base em dados de 423 pacientes em 1 estudo. (Controlados randomizados)	62 por 1.000	95 por 1.000	Muito baixo devido à imprecisão. Imprecisão e grave indiretividade ⁹	O efeito da hidroxiclороquina no delírio é incerto.
Tempo até a melhora clínica	Menor melhor. Com base em dados de: 479 pacientes em 5 estudos. (Controlados randomizados)	11 dias (Média)	9 dias (Média)	Muito baixo devido à grave risco de viés, imprecisão e indiretividade ¹⁰	O efeito da hidroxiclороquina no tempo até a melhora clínica é incerto.
Tempo de hospitalização	Menor melhor. Com base em dados de: 5.534 pacientes em 5 estudos. (Randomizados controlados)	12,8 dias (Média)	12,9 dias (Média)	Baixo devido à grande imprecisão e grave risco de viés ¹¹	A hidroxiclороquina pode não ter efeito no tempo de hospitalização.
Tempo até a eliminação viral	Menor melhor. Com base em dados de: 440 pacientes em 5 estudos. (Controlados randomizados)	9,7 dias (Média)	10,6 dias (Média)	Muito baixo devido ao grave risco de viés e imprecisão muito grave ¹²	O efeito da hidroxiclороquina no tempo até a eliminação viral é incerto.
Eventos adversos que levam à descontinuação do medicamento	Com base em dados de: 210 pacientes em 3 estudos. (Controlados randomizados)	Dois dos 108 pacientes randomizados para receber hidroxiclороquina interromperam o tratamento devido a efeitos adversos. Nenhum dos 102 pacientes o fez no grupo placebo/tratamento padrão.		Muito baixa devido à imprecisão extremamente grave ¹³	O efeito da hidroxiclороquina nos eventos adversos que levam à descontinuação do medicamento é incerto.

1. Revisão sistemática (3) **Linha de base/comparador:** grupo de controle de referência usado para a intervenção. Decidimos usar o grupo-controle do estudo WHO SOLIDARITY, refletindo o tratamento de rotina em todos os países participantes do estudo.
2. **Risco de viés: Grave.** Classificamos dois estudos como de alto risco de viés devido ao risco alto ou provavelmente alto de viés em desvios da intervenção pretendida. **Inconsistência: Não grave. Indiretividade: Não grave. Imprecisão: Grave.** O IC de 95% cruza a diferença minimamente importante (redução de 2% na mortalidade). **Viés de publicação: Não grave.**
3. **Risco de viés: Grave. Inconsistência: Não grave. Indiretividade: Não grave. Imprecisão: Grave.** Intervalos de confiança amplos. **Viés de publicação: Não grave.**
4. **Inconsistência: Não grave. Indiretividade: Não grave. Imprecisão: Muito grave.** Intervalos de confiança amplos. **Viés de publicação: Não grave.**
5. **Inconsistência: Não grave. Indiretividade: Grave. Imprecisão: Muito grave. Viés de publicação: Não grave.**
6. **Risco de viés: Grave.** estudos não cegos -> detecção diferencial de toxicidade cardíaca. **Inconsistência: Não grave. Indiretividade: Grave.** Os estudos mediram a toxicidade cardíaca grave de maneira diferente. **Imprecisão: Grave.**
7. **Risco de viés: Grave.** Preocupações mitigadas devido ao grande efeito e evidência indireta mostrando resultados consistentes.
8. **Imprecisão: Grave.** TOI não atendido. **Upgrade: Grande magnitude de efeito. Risco de viés: Grave.** Preocupações mitigadas devido ao grande efeito e evidência indireta mostrando resultados consistentes. **Inconsistência: Não grave. Indiretividade: Não grave. Imprecisão: Grave.** TOI não atendido. **Viés de publicação: Não grave. Upgrade: Grande magnitude de efeito.**
9. **Indiretividade: Grave.** Este desfecho não foi coletado sistematicamente e a definição de delírio não foi especificada. **Imprecisão: Muito grave.**
10. **Risco de viés: Grave. Inconsistência: Não grave. Indiretividade: Grave.** Os estudos mediram a melhora clínica de modo diferente. **Imprecisão: Grave. Viés de publicação: Não grave.**
11. **Risco de viés: Grave. Indiretividade: Não grave. Imprecisão: Grave.** Intervalos de confiança amplos.
12. Risco de viés: Grave. Imprecisão: Muito grave.
13. Inconsistência: Não grave. Indiretividade: Não grave. Imprecisão: Muito grave. Viés de publicação: Não grave.

7.3 Lopinavir/ritonavir (publicada em 17 de dezembro de 2020)

A terceira versão da orientação dinâmica da OMS abordou o uso de lopinavir/ritonavir (e hidroxicloroquina, ver acima) em pacientes com COVID-19. Seguiu-se à pré-publicação do estudo WHO SOLIDARITY, em 15 de outubro de 2020, relatando os resultados do tratamento com remdesivir, hidroxicloroquina e lopinavir-ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19. (50) O papel dessas drogas na prática clínica permaneceu incerto, com limitadas evidências de estudos anteriores. O estudo WHO SOLIDARITY acrescentou 11.266 pacientes randomizados (2.570 para remdesivir, 954 para hidroxicloroquina e 1.411 para lopinavir-ritonavir, 6.331 para o tratamento de rotina) e teve potencial de mudar a prática. (13, 50)

Evidências

Para lopinavir/ritonavir, o resumo das evidências foi baseado em 7 estudos com 7.429 participantes. É importante ressaltar que nenhum dos estudos incluídos envolveu crianças ou adolescentes menores de 19 anos (Tabela 4).

Tabela 4. Resumo dos estudos e características dos estudos, informando a recomendação de lopinavir/ritonavir

Região geográfica	Região das Américas Região do Sudeste Asiático Região do Pacífico Ocidental Região Europeia Região do Mediterrâneo Oriental	Região das Américas (0 estudos, 0 pacientes) Região Sudeste Asiático e regiões do Pacífico Ocidental (5 estudos, 535 pacientes) Região Europeia (2 estudos, 6894 pacientes) Região do Mediterrâneo Oriental (0 estudo, 0 pacientes)
Gravidade da doença ^a	Não grave Grave Doente Crítico	Leve / Moderada (4 estudos, 336 pacientes) Grave (1 estudo, 199 pacientes) Doente crítico (0 estudos, 0 pacientes)
Ventilado mecanicamente na linha de base ^b	Média (variação), %	7.3 (0–16.1)
Idade ^c	Média (variação das médias), anos	52.6 (42.5–66.2)
Sexo	Média (variação das médias), % mulheres	48.7 (38.9–61.7)
Dose de ataque Dia 1 ^d	Média (variação das médias), mg	
Dose cumulativa total (lopinavir/ritonavir) ^e	Mediana (variação), mg	11200/2800(8000–11 200/2000–2800)
Duração da terapia ^f	Mediana (variação), dias	14 (10–14)
Tipo de tratamento	n (%) pacientes internados n (%) pacientes ambulatoriais	Paciente interno: 9549 (87,4) Paciente ambulatorial: 1372 (12,6)
Participantes dos estudos	Mediana (variação)	101 (60–5040)
Uso concomitante de corticosteroides	Média (variação entre os estudos que relatam isso), %	17.1 (0–32.3))

Nota

- ^a 2 estudos não relataram a gravidade da doença dos pacientes.
^b 3 estudos não relataram a proporção de ventilação mecânica no início do estudo.
^c 2 estudos não relataram a idade dos pacientes.
^d Nenhum estudo relatou a dose de ataque.
^e 1 estudo não relatou doses cumulativas; 2 estudos relataram apenas a variação da duração do tratamento.
^f 1 estudo não relatou a duração da terapia; 2 estudos usaram uma variação da duração do tratamento.
^g 2 estudos não relataram o uso concomitante de corticosteroides.

Risco basal

Os efeitos absolutos do tratamento são orientados pelo prognóstico (ou seja, estimativas de risco de linha de base) combinado com as estimativas relativas de efeitos (por exemplo, taxas de risco, razão de probabilidade), obtidas a partir da NMA.

O grupo-controle do estudo WHO SOLIDARITY, (13) realizado em uma ampla variedade de países e regiões geográficas, foi identificado pelo painel do GDD como o que representa a fonte de evidências mais relevante para calcular as estimativas de risco basal referentes aos desfechos mortalidade e ventilação mecânica. A justificativa para a seleção do estudo WHO SOLIDARITY foi refletir o prognóstico geral da população global para a qual as recomendações das orientações da OMS são feitas. Ao aplicar as evidências a um paciente ou contexto específico, deve ser considerado o risco individual ou do contexto referente a mortalidade e ventilação mecânica. Em vista dos desenhos do estudo, o GDD determinou que, para outros desfechos, usando a mediana ou média de todos os pacientes randomizados para o tratamento de rotina nos estudos incluídos, seria fornecida a estimativa mais confiável do risco basal.

Análise de subgrupos

Para lopinavir/ritonavir, o painel GDD solicitou análises de subgrupos com base na idade [levando em consideração crianças x adultos jovens (por exemplo, menos de 70 anos) x adultos mais idosos (por exemplo, 70 anos ou mais)] e gravidade da doença (não grave x grave x COVID crítica). O GDD discutiu outros subgrupos de interesse em potencial, incluindo o tempo desde o início dos sintomas até o início da terapia e medicamentos concomitantes, mas reconheceu que essas análises não seriam possíveis sem acesso aos dados individuais dos participantes e/ou relatórios mais detalhados dos estudos individuais.

Quadro de informações

A recomendação referente ao lopinavir-ritonavir foi publicada em 17 de dezembro de 2020 como a [terceira versão](#) da orientação dinâmica da OMS e no BMJ como [Recomendações Rápidas](#). Nenhuma alteração foi feita para a recomendação de lopinavir/ritonavir nesta quarta versão da orientação. Examine o texto da seção para obter um resumo das evidências solicitadas para orientar a recomendação desencadeada pelo estudo WHO SOLIDARITY.

Recomendação contra

Não recomendamos a administração de lopinavir/ritonavir para o tratamento de COVID-19.

Observação: essa recomendação se aplica a pacientes com qualquer nível de gravidade da doença e qualquer duração dos sintomas.

Evidências para decisão

Benefícios e danos

O painel do GDD encontrou falta de evidências de que lopinavir/ritonavir melhorasse os desfechos que são importantes para os pacientes, como redução da mortalidade, necessidade de ventilação mecânica, tempo até a melhora clínica e outros. Para mortalidade e necessidade de ventilação mecânica, isso se baseou em evidências de certeza moderada, para os outros desfechos, em evidências de certeza baixa ou muito baixa.

Houve evidências de baixa certeza de que lopinavir/ritonavir pode aumentar o risco de diarreia e náuseas e vômitos, um achado consistente com a evidência indireta que avalia seu uso em pacientes com HIV. Diarreia e vômitos podem aumentar o risco de hipovolemia, hipotensão e lesão renal aguda, especialmente em locais nos quais os recursos de saúde sejam limitados. Houve efeito incerto na eliminação viral e lesão renal aguda.

A análise de subgrupos não indicou modificação de efeito com base na gravidade da doença (comparando tanto pacientes críticos x graves/não graves ou não graves x críticos/graves) ou idade (comparando pacientes com < 70 anos versus pacientes com 70 anos ou mais). Como não houve evidências de um efeito estatístico de subgrupo, não avaliamos formalmente o uso da ferramenta ICEMAN.

Certeza da evidência

As evidências se baseiam em uma revisão sistemática vinculada e NMA de sete estudos clínicos randomizados; reunindo dados de 7.429 pacientes hospitalizados com diversos níveis de gravidade da COVID-19 e relatando de forma variável os desfechos de interesse para o painel das orientações. (3) O painel concordou que havia certeza moderada em relação à mortalidade e necessidade de ventilação mecânica, baixa certeza para diarreia, náusea e tempo de hospitalização e certeza muito baixa nas estimativas de efeito para eliminação viral, lesão renal aguda e tempo até a melhora clínica. A maioria dos desfechos foram reduzidos por risco de viés e imprecisão (intervalos de confiança amplos que não excluem benefícios ou danos importantes).

Preferência e valores

Aplicando os valores e preferências acordados (consulte a seção Evidências anteriormente mencionada), o GDD inferiu que quase todos os pacientes bem informados não gostariam de receber lopinavir/ritonavir, tendo em vista as evidências sugeridas de que provavelmente não houve efeito na mortalidade ou na necessidade de ventilação mecânica e houve risco de eventos adversos, incluindo diarreia, náuseas e vômitos. O painel não esperava que houvesse muita variação nos valores e preferências entre os pacientes no que se refere a essa intervenção.

Recursos e outras considerações

Embora o custo de lopinavir/ritonavir não seja tão alto quanto o de alguns outros medicamentos em investigação para COVID-19, e o medicamento esteja geralmente disponível na maioria dos estabelecimentos de saúde, o GDD levantou preocupações sobre os custos de oportunidade e a importância de não desviar a atenção e os recursos dos melhores cuidados de suporte ou do uso de corticosteroides em COVID-19 grave.

Justificativa

Ao passar da evidência para a forte recomendação contra o uso de lopinavir/ritonavir para pacientes com COVID-19, o painel enfatizou a evidência de certeza moderada de que provavelmente não houve redução na mortalidade ou na necessidade de ventilação mecânica. Também observou as evidências que sugeriam possíveis danos associados ao tratamento, com aumento de náuseas e diarreia. O GDD não antecipou que uma variabilidade importante nos valores e preferências dos pacientes, e outros fatores contextuais, como considerações de recursos, acessibilidade, viabilidade e impacto na equidade em saúde, viessem a alterar a recomendação (ver o resumo desses fatores em evidência para decisão).

Análise de subgrupos

O painel não encontrou evidência de um efeito de subgrupo em pacientes com diferentes níveis de gravidade da doença, ou entre adultos e idosos e, portanto, não fez recomendação de subgrupo para este medicamento. Embora os estudos não tenham relatado efeitos de subgrupo por tempo desde o início dos sintomas, muitos deles envolveram pacientes no início do curso da doença. A forte recomendação é aplicável em toda gravidade da doença e faixas etárias.

Aplicabilidade

Nenhum dos ECRs incluídos envolveu crianças e, portanto, a aplicabilidade dessa recomendação para crianças é atualmente incerta. No entanto, o painel não tinha motivos para supor que as crianças com COVID-19 responderiam de forma diferente ao tratamento com lopinavir/ritonavir. Houve considerações semelhantes em relação às gestantes, sem dados que examinassem diretamente essa população, mas sem nenhuma justificativa para sugerir que elas responderiam de forma diferente à de outros adultos. Em pacientes em uso de lopinavir/ritonavir para a infecção pelo HIV, geralmente ele deve ser continuado durante o tratamento para COVID-19.

Incertezas

Ver o final do documento para incertezas residuais (Seção 8). O painel do GDD considerou improvável que estudos futuros identificassem um subgrupo de pacientes que provavelmente se beneficiariam com lopinavir/ritonavir.

Considerações adicionais

Em pacientes com HIV não diagnosticado ou não tratado, o uso de lopinavir/ritonavir isoladamente pode promover a resistência do HIV a antirretrovirais importantes. O uso generalizado de lopinavir/ritonavir para COVID-19 pode causar escassez de medicamentos para pessoas com HIV.

Pergunta clínica/PICO

População: pacientes com COVID-19 (todas os níveis de gravidade da doença).

Intervenção: lopinavir-ritonavir.

Comparador: tratamento padrão.

Desfecho Tempo	Resultados e medições do estudo	Estimativas de efeito absoluto		Certeza da evidência (qualidade da evidência)	Resumo em texto simples
		Tratamento padrão	Lopinavir-ritonavir		
Mortalidade	Razão de probabilidade 1 (IC 95% 0,82-1,2). Com base em dados de 8.061 pacientes em 4 estudos ¹ (Randomizado controlado)	106 por 1.000	106 por 1.000	Moderado devido ao risco limítrofe de viés e imprecisão ²	Lopinavir-ritonavir provavelmente não tem efeito na mortalidade
		Diferença: 0 a menos por 1.000 (IC 95% 17 a menos – 19 a mais)			
Ventilação mecânica	Risco relativo 1,16 (IC 95% 0,98-1,36). Com base em dados de 7.579 pacientes em 3 estudos ³ (Randomizados controlados)	105 por 1.000	122 por 1.000	Moderado devido ao risco limítrofe de viés e imprecisão ⁴	Lopinavir-ritonavir provavelmente não reduz a ventilação mecânica
		Diferença: 17 a mais por 1.000 (IC 95% 2 a menos – 38 a mais)			
Eliminação viral	Razão de probabilidade 0,35 (IC 95% 0,04-1,97). Com base em dados de 171 pacientes em 2 estudos (Randomizados controlados)	483 por 1.000	246 por 1.000	Baixo devido ao risco grave de viés, devido à imprecisão muito grave ⁵	O efeito de lopinavir-ritonavir na eliminação viral é muito incerto
		Diferença: 237 a menos por 1.000 (IC 95% 447 a menos – 165 a mais)			
Lesão renal aguda	Risco relativo baseado em dados de 259 pacientes em 2 estudos. (Randomizados controlados)	45 por 1.000	25 por 1.000	Muito baixo devido ao risco grave de viés e à imprecisão muito grave, Devido à imprecisão muito grave ⁶	O efeito de lopinavir-ritonavir na lesão renal aguda é muito incerto
		Diferença: 20 a menos por 1.000 (IC 95% 70 a menos – 20 a mais)			
Diarreia	Razão de probabilidade 4,28 (IC 95% 1,99-9,18). Com base em dados de 370 pacientes em 4 estudos (Randomizados controlados)	67 por 1.000	235 por 1.000	Moderado devido ao grave risco de viés e imprecisão, Upgrade devido à grande magnitude de efeito ⁷	Lopinavir-ritonavir pode aumentar o risco de diarreia.
		Diferença: 168 a mais por 1.000 (IC 95% 58 a mais – 330 a mais)			
Náusea/vômitos	Risco relativo. Com base em dados de 370 pacientes em 4 estudos ⁸ (Randomizados controlados)	17 por 1.000	177 por 1.000	Moderado devido a risco grave de viés e Imprecisão ⁹	Lopinavir-ritonavir pode aumentar o risco de náuseas/ vômitos
		Diferença: 160 a mais por 1.000 (IC 95% 100 a mais – 210 a mais)			
Tempo até a melhora clínica	Menor melhor. Com base em dados de: 199 pacientes em 1 estudo (Randomizado controlado)	11 dias (média)	10 dias (média)	Muito baixo Devido ao risco grave de viés, devido à imprecisão muito grave ¹⁰	O efeito de lopinavir- ritonavir no tempo até a melhora clínica é muito incerto
		Diferença: MD 1 a menos (IC 95% 4,1 a menos – 3,2 a mais)			
Tempo de hospitalização	Menor melhor. Com base em dados de: 5.239 pacientes em 2 estudos. (Randomizados controlados)	12,8 dias (média)	12,5 dias (média)	Baixo devido ao risco grave de viés e imprecisão ¹¹	Lopinavir-ritonavir pode não ter nenhum efeito no tempo de hospitalização
		Diferença: MD 0,3 menor (IC 95% 3 menor – 2,5 maior)			

1. Revisão sistemática **Linha de base/comparador:** grupo-controle de referência usada para intervenção. **Referências de apoio:** (3).
2. **Risco de vies: Nenhum grave.** Classificamos dois estudos com alto risco de vies devido ao risco alto ou provavelmente alto de vies nos desvios da intervenção pretendida. **Inconsistência: Nenhum grave. Indiretividade: Nenhum grave. Imprecisão: Grave.** O IC 95% cruza a diferença minimamente importante (redução de 2% na mortalidade). **Vies de publicação: Nenhum grave.**
3. Revisão sistemática **Linha de base/comparador:** grupo-controle de referência usada para intervenção. **Referências de apoio:** (3).
4. **Inconsistência: Nenhum grave. Indiretividade: Nenhum grave. Imprecisão: Grave.** Intervalos de confiança amplos. **Vies de publicação: Nenhum grave.**
5. **Inconsistência: Nenhum grave. Indiretividade: Nenhum grave. Imprecisão: Muito sério.** Intervalos de confiança amplos. **Vies de publicação: Nenhum grave.**
6. **Risco de vies: Grave. Inconsistência: Nenhum grave. Imprecisão: Muito sério.** Intervalos de confiança amplos. **Vies de publicação: Nenhum grave.**
7. **Risco de vies: Grave.** Preocupações mitigadas pelo grande efeito e evidências indiretas com resultados consistentes. **Inconsistência: Nenhum grave. Indiretividade: Nenhum grave. Imprecisão: Grave.** Poucos pacientes e eventos. **Vies de publicação: Nenhum grave. Upgrade. Grande magnitude de efeito.**
8. Revisão sistemática **Linha de base/comparador:** grupo-controle de referência usada para intervenção. **Referências de apoio:** (3).
9. **Risco de vies: Grave.** Preocupações mitigadas pelo grande efeito e evidências indiretas com resultados consistentes. **Inconsistência: Nenhum grave. Indiretividade: Nenhum grave. Imprecisão: Grave.** Poucos pacientes e eventos. **Vies de publicação: Nenhum grave. Upgrade. Grande magnitude de efeito.**

10. **Risco de viés: Grave. Inconsistência: Nenhum grave. Indiretividade: Nenhum grave. Imprecisão: Muito sério.** Intervalos de confiança amplos, baixo número de pacientes. **Viés de publicação: Nenhum grave.**
11. **Risco de viés: Grave. Inconsistência: Nenhum grave. Indiretividade: Nenhum grave. Imprecisão: Grave. Intervalos de confiança amplos.** **Viés de publicação: Nenhum grave.**

7.4 Remdesivir (publicado em 20 de novembro de 2020)

A segunda versão da orientação dinâmica da OMS abordou o uso do remdesivir em pacientes com COVID-19. Ela foi publicada após a pré-publicação do estudo WHO SOLIDARITY, em 15 de outubro de 2020, relatando os resultados do tratamento com remdesivir, hidroxiclороquina e lopinavir-ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (13). O papel desses medicamentos na prática clínica permanece incerto, com evidências limitadas de estudos prévios. O estudo SOLIDARITY da OMS acrescenta mais 11.266 pacientes randomizados (2570 para remdesivir, 954 para hidroxiclороquina e 1.411 para lopinavir-ritonavir, 6.331 para tratamento de rotina) e tinha potencial para mudar a prática (13).

O GDG da OMS começou com a elaboração de recomendações confiáveis para o remdesivir, seguido da publicação de recomendações para hidroxiclороquina, e lopinavir-ritonavir na terceira atualização. Remdesivir é um novo profármaco monofosforamido de um análogo da adenosina, metabolizado em uma forma ativa de trifosfato que inibe a síntese de RNA viral. O remdesivir tem atividade antiviral *in vitro* e *in vivo* contra vários vírus, incluindo o SARS-CoV2. O remdesivir é amplamente utilizado em muitos países, com várias diretrizes recomendando seu uso em pacientes com quadro grave ou crítico de COVID-19 (51, 52).

Evidências

O painel do GDG solicitou atualização da metanálise em rede (em inglês, *network meta-analysis*, ou NMA) dinâmica de ECRs envolvendo tratamentos farmacológicos para COVID-19, baseados em perguntas clínicas importantes a serem abordadas nas recomendações. A classificação de importância dos desfechos, a seleção de estimativas para o risco basal e as considerações sobre valores e preferências foram semelhantes às apresentadas na Seção 5.

Com base em quatro estudos com 7.333 participantes (13, 53-55), a NMA forneceu estimativas relativas de efeito para desfechos importantes dos pacientes (Tabela 4). Vale ressaltar que nenhum dos estudos analisados incluiu crianças ou adolescentes com menos de 19 anos de idade.

Tabela 5. Resumo dos estudos e características dos estudos que embasaram a recomendação para o remdesivir

Estudo	N	País	Idade média (anos)	Gravidade (conforme critérios da OMS)	%VMI (na linha de base)	Tratamentos (dose e duração)	Desfechos
Biegel (ACTT-1)	1.063	Estados Unidos, Europa, Ásia	58.9	Não grave (11,3%) Grave (88,7%)	44.1%	Remdesivir IV (100 mg/dia por 10 dias)	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidade Eventos adversos Tempo até a melhor clínica
Spinner (SIMPLE MODERATE)*	596	Estados Unidos, Europa, Ásia	56-58	Não graves (100%)	0%	Remdesivir IV (200 mg no dia 1, depois 100 mg/dia por 4 dias ou 9 dias)	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidade Tempo até a melhora clínica Tempo de hospitalização Ventilação mecânica Eventos adversos
Pan (SOLIDARITY)	5.451	Mundial	< 50 37% 50-70 47% > 70 18%	Não grave (24%) Grave (67%) Crítica (9%)	8.9%	Remdesivir IV (200 mg no dia 1; depois, 100 mg dos dias 2 a 10)	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidade Ventilação mecânica
Wang	237	China	65	Grave (100%)	16.1%	Remdesivir IV (100 mg/dia por 10 dias)	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidade Ventilação mecânica Eventos adversos Eliminação viral Tempo de hospitalização Tempo de ventilação Tempo até a melhora clínica

VMI: ventilação mecânica invasiva; IV: intravenoso(a); N: número; NR: não relatado; Sx: sintoma.

Crítérios de gravidade com base nas definições da OMS, salvo indicação em contrário. a – define grave como SpO₂ < 94% em ar ambiente OU frequência respiratória > 24 respirações por minuto; b – define grave como necessitando de suporte de oxigênio; c – define grave como SpO₂ < 94% em ar ambiente.

Notas: *Somente SIMPLE MODERATE foi incluído na análise, já que SIMPLE SEVERE não tinha um grupo placebo/tratamento de rotina.

Análise de subgrupos

O painel do GDG solicitou análises de subgrupos com base na idade (considerando crianças x adultos x idosos), gravidade da doença (quadro não grave x quadro grave x quadro crítico de COVID – ver subgrupo na Seção 7 – Recomendações terapêuticas para obter detalhes) e duração da terapia com remdesivir (5 dias x mais de 5 dias). O GDG discutiu outros possíveis subgrupos de interesse, incluindo tempo desde o início dos sintomas até o início da terapia, medicações concomitantes (principalmente corticosteroides), porém reconheceu que essas análises não seriam possíveis sem acesso a dados individuais dos participantes. Nesse sentido, o painel reconheceu que o tratamento de rotina provavelmente muda entre diferentes centros e regiões e evolui com o tempo. No entanto, como todos os dados provêm de ECRs, o uso dessas cointervenções, incluindo o tratamento de rotina, deve ser balanceado entre participantes randomizados para intervenção ou para os grupos de tratamento de rotina.

Após a solicitação do painel, a equipe da NMA realizou análises de subgrupos para avaliar a modificação do efeito que, se presente, poderia impor a necessidade de recomendações distintas por subgrupos. A partir dos dados disponíveis nos estudos incluídos, a análise de subgrupos só foi possível para gravidade da doença e para o desfecho de mortalidade. Essa pesquisa de subgrupo foi realizada usando-se análise frequentista de efeitos randômicos, com base nas três definições de gravidade da OMS. Também foi realizada uma análise Bayesiana *post-hoc*, que incorporou metarregressão usando o estudo como efeito aleatório. Esta última abordagem tem a vantagem de contemplar de forma mais precisa as diferenças existentes dentro do estudo, mas só é capaz de comparar dois subgrupos de cada vez. O painel usou uma estrutura pré-especificada, incorporando a ferramenta ICEMAN para avaliar a credibilidade dos achados de subgrupos (13).

Caixa de informações

A recomendação relativa ao remdesivir foi publicada em 20 novembro de 2020 como uma [segunda versão da orientação dinâmica da OMS](#) e no BMJ como [Recomendações rápidas](#). Não houve alterações na recomendação do remdesivir nesta terceira versão da orientação. Ler o texto da seção para obter um resumo das evidências solicitadas para embasar a recomendação, iniciada pelo estudo SOLIDARITY da OMS.

Pacientes hospitalizados com COVID-19, independentemente do nível de gravidade da doença

Recomendação condicional contra

Sugere-se que o remdesivir não seja administrado adicionalmente ao tratamento de rotina.

Informações práticas

O GDG fez uma recomendação condicional contra o uso do remdesivir para tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19. Se o remdesivir for considerado, deve-se notar que seu uso é contraindicado em pacientes com disfunção hepática (ALT > 5 vezes o normal inicial) ou renal (eTFG < 30 ml/minuto). Até o momento, esse agente só pode ser administrado por via intravenosa, e sua disponibilidade é relativamente limitada.

Evidências para tomada de decisão

Benefícios e malefícios

O painel do GDG constatou falta de evidências de que o remdesivir tenha melhorado desfechos relevantes para os pacientes, como mortalidade, necessidade de ventilação mecânica, tempo até a melhor clínica e outros. No entanto, a baixa certeza das evidências para esses desfechos, principalmente mortalidade, não comprova que o remdesivir é ineficaz; por outro lado, não há evidências suficientes para confirmar que ele melhora desfechos relevantes para os pacientes.

Não houve evidências de maior risco de eventos adversos graves (EAG) com base nos estudos. No entanto, uma farmacovigilância adicional se faz necessária, já que os EAGs são normalmente subnotificados, e eventos raros podem passar despercebidos, mesmo em ECRs grandes.

Uma análise de subgrupo indicou que o tratamento com remdesivir possivelmente aumentou a mortalidade em pacientes críticos e possivelmente reduziu a mortalidade em pacientes não graves e graves. O painel julgou a credibilidade geral desse efeito de subgrupo (avaliado com a ferramenta ICEMAN) como insuficiente para que fossem feitas recomendações de subgrupos. O nível baixo de certeza das evidências sobre benefícios e malefícios do remdesivir, resultante do risco de viés e limitações de imprecisão nos estudos incluídos, também contribuiu para esse julgamento.

Nível de certeza das evidências**Baixo**

As evidências baseiam-se em uma revisão sistemática e uma NMA vinculadas, de quatro ECRs; reunindo dados de 7.333 pacientes hospitalizados com COVID-19 de diferentes gravidades, e relatando os desfechos de interesse para o painel de orientações(3). O painel concordou que o nível de certeza foi baixo para as estimativas de efeito em todos os desfechos relevantes aos pacientes, tanto para benefícios quanto malefícios, principalmente devido ao risco de viés e imprecisão (amplos intervalos de confiança, que não excluem benefícios ou malefícios importantes). O nível de certeza das evidências foi muito baixo para eliminação viral e delírio.

Preferência e valores**Espera-se uma variabilidade considerável ou incerta**

Aplicando-se os valores e preferências acordados (ver a seção Evidências anteriormente mencionada), o GDG inferiu que a maioria dos pacientes relutaria em usar o remdesivir, dado o alto nível de incerteza das evidências relativas aos efeitos na mortalidade e nos outros desfechos prioritários. Isso, particularmente, porque qualquer possível efeito benéfico do remdesivir, se existente, provavelmente é pequeno, e a possibilidade de malefícios permanece. O painel reconheceu, no entanto, que é provável que os valores e preferências variem, e alguns pacientes e médicos escolherão usar o remdesivir, já que as evidências não excluem a possibilidade de benefício.

Recursos e outras considerações**Questões importantes ou possíveis problemas não investigados**

Uma nova terapia normalmente requer, para evidências relativas a benefícios importantes, um nível de certeza maior do que o disponível para o remdesivir e, de preferência, respaldado, sempre que possível, por análise de custo-efetividade. Na ausência dessas informações, o GDG levantou dúvidas sobre custos de oportunidade e a importância de não desviar atenção e recursos do melhor tratamento de suporte ou do uso de corticosteroides em pacientes graves de COVID-19. Observou-se que o remdesivir é administrado atualmente somente por via intravenosa e que a disponibilidade global atual é limitada.

Justificativa

Ao passar das evidências para a recomendação condicional contra o uso do remdesivir em pacientes com COVID-19, o painel enfatizou as evidências de uma possível ausência de efeito na mortalidade, na necessidade de ventilação mecânica, na recuperação dos sintomas e outros desfechos importantes para o paciente, apesar do baixo nível de certeza; nota-se também uma variabilidade prevista nos valores e nas preferências dos pacientes, e outros fatores contextuais, como considerações relativas a recursos, acessibilidade, viabilidade e impacto na equidade em saúde (consultar o resumo desses fatores na seção Evidências para tomada de decisão).

É importante mencionar que, considerando-se o baixo nível de certeza das evidências para esses desfechos, o painel concluiu que as evidências não comprovam que remdesivir não tenha algum benefício; por outro lado, não há evidências, com base nos dados atualmente disponíveis, de que o remdesivir possa melhorar os desfechos importantes para o paciente. Considerando-se os custos e as implicações relativas a recursos associadas ao uso de remdesivir, e em linha com a abordagem a ser usada com qualquer novo medicamento, o painel concluiu que a responsabilidade deve ser de demonstrar evidências de eficácia, que não foram estabelecidas nos dados atualmente disponíveis. O painel observou que não houve evidências de aumento no risco de EAGs em pacientes tratados com remdesivir, ao menos nos estudos incluídos. Além disso, para que isso seja confirmado, há necessidade de farmacovigilância adicional, já que os EAGs são normalmente subnotificados, e eventos raros podem passar despercebidos, mesmo em ECRs grandes.

Análise de subgrupos

O painel avaliou cuidadosamente um possível efeito de subgrupo em pacientes com diferentes níveis de gravidade da doença, sugerindo possível aumento da mortalidade em pacientes críticos e possível redução da mortalidade em pacientes não graves e graves. Para esta análise, quadro crítico foi definido como pacientes com necessidade de ventilação invasiva ou não invasiva, quadro grave como pacientes com necessidade de oxigenoterapia (que não atenderam aos critérios para quadro crítico) e quadro não grave como todos os outros pacientes. Pacientes que necessitaram de cânula nasal de alto fluxo representaram pequena proporção e foram caracterizados como graves (SOLIDARITY) (13) ou críticos (ACTT-1) (55). A análise concentrou-se em comparações de subgrupos dentro do estudo, entre as diferentes gravidades, e, portanto, o estudo SIMPLE-MODERATE não pôde ser incluído na análise de subgrupos, porque incluiu apenas pacientes com quadro não grave de COVID-19. O painel analisou os resultados da análise frequentista de efeitos aleatórios e da análise Bayesiana *post-hoc* que incorporou metarregressão usando o estudo como efeito aleatório.

O painel do GDG julgou a credibilidade da análise de subgrupos que avaliou as diferenças de mortalidade por gravidade da doença como insuficientes para gerar recomendações de subgrupos. Fatores importantes que influenciaram essa decisão incluíram a falta de uma hipótese prévia por parte dos investigadores quanto à direção do efeito nos subgrupos, poucas ou nenhuma evidência prévia de suporte para os achados de subgrupos e pontos de corte relativamente arbitrários usados na avaliação dos subgrupos de interesse. O nível baixo geral de certeza das evidências relativas a benefícios e malefícios do remdesivir, devido ao risco de viés e limitações de imprecisão, também contribuiu para o julgamento. O painel destacou que, apesar da recomendação condicional contra o remdesivir, eles apoiam a continuidade da inclusão de pacientes em ECRs que investiguem o remdesivir, principalmente para melhorar o nível de certeza das evidências para subgrupos específicos de pacientes.

O painel apresentou, *a priori*, análises solicitadas sobre outros importantes subgrupos de pacientes, incluindo crianças e idosos, mas não existiam dados que tratassem especificamente desses grupos. Nenhum dos ECRs incluiu crianças e, embora idosos tenham sido incluídos nos estudos, os desfechos desse grupo não foram relatados separadamente. Além disso, não há dados farmacocinéticos ou de segurança sobre o remdesivir em crianças. Diante disso, a aplicabilidade desta recomendação às crianças atualmente é incerta.

Pergunta clínica/PICO

População: pacientes com infecção pela COVID-19 (todos os níveis de gravidade da doença).

Intervenção: remdesivir + tratamento de rotina.

Comparador: tratamento de rotina.

Sumário

Desfecho Tempo	Resultados e medições do estudo	Estimativas de efeito absoluto		Certeza da evidência (qualidade da evidência)	Resumo em texto simples
		Tratamento padrão	Remdesivir		
Mortalidade 28 dias	Razão de probabilidade 0,9 (IC 95% 0,7-1,12). Com base em dados de 7.333 pacientes em 4 estudos ¹ (Randomizado controlados)	106 por 1.000	96 por 1.000	Baixo devido ao risco grave de viés e imprecisão grave ²	Remdesivir possivelmente tem pouco ou nenhum efeito na mortalidade.
		Diferença: 10 a menos por 1.000 (IC 95% 29 a menos – 11 a mais)			
Ventilação mecânica	Razão de probabilidade 0,89 (IC 95% 0,76-1,03). Com base em dados de 6.549 pacientes em 4 estudos ³ (Randomizado controlados)	105 por 1.000	95 por 1.000	Baixo devido ao risco grave de viés e imprecisão grave ⁴	Remdesivir possivelmente tem pouco ou nenhum efeito na ventilação mecânica.
		Diferença: 10 a menos por 1.000 (IC 95% 23 a menos – 3 a mais)			
Efeitos adversos graves que levem à descontinuação	Razão de probabilidade 1 (IC 95% 0,37-3,83). Com base em dados de 1.894 pacientes em 3 estudos ⁵ (Randomizado controlados)	15 por 1.000	15 por 1.000	Baixo devido à imprecisão muito grave ⁶	Remdesivir possivelmente tem pouco ou nenhum efeito em eventos adversos graves que levem à descontinuação.
		Diferença: 0 a menos por 1.000 (IC 95% 9 a menos – 40 a mais)			
Eliminação viral 7 dias	Razão de probabilidade 1,06 (IC 95% 0,06-17,56). Com base em dados de 196 pacientes em 1 estudos ⁷ (Randomizados controlados)	483 por 1.000	498 por 1.000	Muito baixo devido à imprecisão muito grave ⁸	O efeito de remdesivir na eliminação viral é muito incerto.
		Diferença: 15 a mais por 1.000 (IC 95% 430 amenos – 460 a mais)			
Lesão renal aguda	Razão de probabilidade 0,85 (IC 95% 0,51-1,41). Com base em dados de 1.281 pacientes em 2 estudos ⁹ (Randomizado controlados)	56 por 1.000	48 por 1.000	Baixo devido à imprecisão grave e indiretividade grave ¹⁰	Remdesivir possivelmente tem pouco ou nenhum efeito na lesão renal aguda.
		Diferença: 8 a menos por 1.000 (IC 95% 27 a menos – 21 a mais)			
Delírio	Razão de probabilidade 1,22 (IC 95% 0,48-3,11). Com base em dados de 1.048 pacientes em 1 estudos ¹¹ (Randomizado controlados)	16 por 1.000	19 por 1.000	Muito baixo devido à imprecisão muito grave e indiretividade grave ¹²	Não temos certeza se o remdesivir aumenta ou reduz o delírio
		Diferença: 3 a mais por 1.000 (IC 95% 8 a menos – 32 a mais)			

Desfecho Tempo	Resultados e medições do estudo	Estimativas de efeito absoluto		Certeza da evidência (qualidade da evidência)	Resumo em texto simples
		Tratamento padrão	Remdesivir		
Tempo até a melhora clínica	Medido em: dias Menor melhor. Com base nos dados de: 1.882 pacientes em 3 estudos ¹³ (Randomizados controlados)	11 dias	9 dias	Baixo devido à imprecisão grave e indiretividade grave ¹⁴	Remdesivir possivelmente tem pouco ou nenhum efeito no tempo até a melhora clínica.
		Diferença: MD 2 menor (IC 95% 4,2 menor – 0,9 maior)			
Tempo de hospitalização	Medido em: dias Menor melhor. Com base nos dados de: 1.882 pacientes em 3 estudos ¹⁵ (Randomizados controlados)	12.8 dias	12.3 dias	Baixo devido à imprecisão grave e indiretividade grave ¹⁶	Remdesivir possivelmente tem pouco ou nenhum efeito no tempo de hospitalização.
		Diferença: MD 0,5 menor (IC 95% 3,3 menor – 2,3 maior)			
Tempo de ventilação	Medido em: dias Menor melhor. Com base nos dados de: 440 pacientes em 2 estudos ¹⁷ (Randomizados controlados)	14.7 dias	13.4 dias	Baixo devido à imprecisão muito grave ¹⁸	Remdesivir possivelmente tem pouco ou nenhum efeito no tempo de ventilação
		Diferença: MD 1,3 menor (IC 95% 4,1 menor – 1,5 maior)			

1. Revisão sistemática (3). **Linha de base/comparador:** grupo-controle de referência usada para intervenção (50).
2. **Risco de viés: Grave.** Classificamos dois estudos com alto risco de viés devido a risco alto ou provavelmente alto de viés nos desvios da intervenção pretendida. **Inconsistência: Nenhum grave. Indiretividade: Nenhum grave. Imprecisão: Grave.** O IC 95% cruza a diferença minimamente importante (redução de 2% na mortalidade). **Viés de publicação: Nenhum grave.**
3. **Revisão sistemática (3). Linha de base/comparador:** grupo-controle de referência usada para intervenção (50).
4. **Risco de viés: Grave. Inconsistência: Nenhum grave. Indiretividade: Nenhum grave. Imprecisão: Grave.** Intervalos de confiança amplos. **Viés de publicação: Nenhum grave.**
5. **Revisão sistemática (3). Linha de base/comparador:** Revisão sistemática (3). Usou-se a mediana ou média de todos os pacientes randomizados para tratamento de rotina em todos os estudos incluídos.
6. **Inconsistência: Nenhum grave. Indiretividade: Nenhum grave. Imprecisão: Muito sério.** Intervalos de confiança amplos. **Viés de publicação: Nenhum grave.**
7. **Revisão sistemática (3). Linha de base/comparador:** Revisão sistemática (3). Usou-se a mediana ou média de todos os pacientes randomizados para tratamento de rotina em todos os estudos incluídos.
8. **Inconsistência: Nenhum grave. Indiretividade: Nenhum grave. Imprecisão: Muito sério.** Intervalos de confiança amplos. **Viés de publicação: Nenhum grave.**
9. **Revisão sistemática (3). Linha de base/comparador:** Revisão sistemática (3). Usou-se a mediana ou média de todos os pacientes randomizados para tratamento de rotina em todos os estudos incluídos.
10. **Inconsistência: Nenhum grave. Indiretividade: Grave.** Os estudos usaram a alteração na creatinina sérica e não as medidas de lesão renal aguda importantes para os pacientes. **Imprecisão: Grave.** Amplos intervalos e confiança de 95%. **Viés de publicação: Nenhum grave.**
11. **Revisão sistemática (3). Linha de base/comparador:** Revisão sistemática (3). Usou-se a mediana ou média de todos os pacientes randomizados para tratamento de rotina em todos os estudos incluídos.
12. **Indiretividade: Grave.** Diferenças entre os desfechos de interesse e os relatados (por exemplo, curto prazo/substituto, não importantes para o paciente). **Imprecisão: Muito sério.**
13. **Revisão sistemática (3). Usou-se a mediana ou média de todos os pacientes randomizados para tratamento de rotina em todos os estudos incluídos. Linha de base/comparador:** grupo-controle de referência usada para intervenção.
14. **Inconsistência: Nenhum grave. Indiretividade: Grave. Imprecisão: Grave. Viés de publicação: Nenhum grave.**
15. **Revisão sistemática (3).** Usou-se a mediana ou média de todos os pacientes randomizados para tratamento de rotina em todos os estudos incluídos. **Linha de base/comparador:** grupo-controle de referência usada para intervenção.
16. **Indiretividade: Grave. Imprecisão: Grave. Intervalos de confiança amplos.**
17. **Revisão sistemática (3).** Usou-se a mediana ou média de todos os pacientes randomizados para tratamento de rotina em todos os estudos incluídos. **Linha de base/comparador:** grupo-controle de referência usada para intervenção.
18. **Imprecisão: Muito sério. Intervalos de confiança amplos.**

7.5 Corticosteroides sistêmicos (publicado em 2 de setembro de 2020)

Esta orientação foi criada em 22 de junho de 2020, após a publicação do relatório preliminar do estudo RECOVERY, que atualmente já foi publicado como artigo com revisão por pares (12). Os corticosteroides estão presentes na Lista-Modelo de Medicamentos Essenciais da OMS, estão prontamente disponíveis globalmente a baixos custos, e despertam interesse considerável de todos os grupos interessados. O painel de orientações trabalhou com base em duas metanálises que agruparam dados de oito estudos randomizados (7.184 participantes) sobre corticosteroides sistêmicos para COVID-19 (3, 58). As discussões do painel também foram embasadas por outras duas metanálises, que já foram publicadas, e que reuniram dados de segurança dos corticosteroides sistêmicos em populações distintas, mas relevantes.

Em 17 de julho de 2020, o painel revisou as evidências de oito ECRs (7.184 pacientes) que avaliaram corticosteroides sistêmicos em comparação com tratamento de rotina na COVID-19. O RECOVERY, o maior dos sete estudos, que disponibilizou dados de mortalidade por subgrupo (grave e não grave), avaliou o efeito de dexametasona 6 mg administrada uma vez ao dia (oral ou intravenosa) por até 10 dias em 6.425 pacientes hospitalizados no Reino Unido (2.104 foram randomizados para dexametasona e 4.321 foram randomizados para tratamento de rotina) (12). No momento da randomização, 16% estavam em ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea; 60% estavam recebendo somente oxigênio (com ou sem ventilação não invasiva); e 24% não estavam recebendo nenhum dos dois.

Os dados de outros sete estudos menores incluíram 63 pacientes não críticos e aproximadamente 700 pacientes críticos (as definições de quadro crítico variaram entre os estudos). Nestes últimos, os pacientes foram incluídos até 9 de junho de 2020, e aproximadamente quatro quintos receberam ventilação mecânica invasiva; aproximadamente metade deles foram randomizados para receber corticoterapia, e a outra metade não recebeu corticoterapia. Os esquemas de corticosteroides incluíram: metilprednisolona 40 mg a cada 12 horas, durante 3 dias, e depois 20 mg a cada 12 horas, durante 3 dias (GLUCOCOVID) (68); dexametasona 20 mg/dia durante 5 dias, seguido de 10 mg/dia durante 5 dias (dois estudos, DEXA-COVID19, CoDEX) (60, 64); hidrocortisona 200 mg por dia, durante 4 a 7 dias, seguido de 100 mg por dia, durante 2 a 4 dias, e depois 50 mg por dia, durante 2 a 3 dias (um estudo, CAPE-COVID) (59); hidrocortisona 200 mg por dia, durante 7 dias (um estudo, REMAP-CAP) (63); metilprednisolona 40 mg a cada 12 horas, por 5 dias (um estudo, Steroids-SARI) (61).

Sete dos estudos foram realizados em países individuais (Brasil, China, Dinamarca, França, Espanha), enquanto o REMAP-CAP foi um estudo internacional (recrutamento em 14 países europeus, Austrália, Canadá, Nova Zelândia, Arábia Saudita e Reino Unido). Todos os estudos relataram mortalidade aos 28 dias após a randomização, exceto um estudo aos 21 dias e outro aos 30 dias. Como os dados de mortalidade de um dos estudos (GLUCOCOVID, n=63) não foram relatados por subgrupo, o painel revisou apenas os dados referentes ao desfecho de ventilação mecânica no referido estudo (68). Um estudo adicional, que randomizou pacientes hospitalizados com suspeita de infecção pelo SARS-CoV-2, publicado em 12 de agosto de 2020 (MetCOVID) (62), foi incluído como complementar na publicação da metanálise prospectiva (em inglês, *prospective meta-analysis*, ou PMA), conforme registrado após a busca em registros de estudos clínicos. O estudo complementar mostrou que sua inclusão não teria efeito em outros resultados, além da redução da inconsistência.

Efeito de subgrupo para mortalidade

Enquanto todos os outros estudos avaliaram corticosteroides sistêmicos exclusivamente em pacientes críticos, o estudo RECOVERY incluiu pacientes hospitalizados com COVID-19. O painel considerou os resultados de uma análise de subgrupo do estudo RECOVERY, sugerindo que os efeitos relativos dos corticosteroides sistêmicos variaram em função do nível de suporte respiratório recebido na randomização. Com base nos critérios revisados por pares para efeitos de subgrupo convincentes (42), o painel determinou que o efeito de subgrupo foi suficientemente convincente para justificar recomendações separadas para quadro grave e não grave de COVID-19.

No entanto, reconhecendo que, durante uma pandemia, o acesso a cuidados de saúde pode variar consideravelmente ao longo do tempo e entre diferentes países, o painel decidiu não definir as populações de pacientes contempladas pelas recomendações com base no acesso a intervenções de saúde (ou seja, hospitalização e suporte respiratório). Assim, o painel atribuiu a modificação do efeito no estudo RECOVERY à gravidade da doença.

O painel também reconheceu a existência de definições variáveis de gravidade e uso de intervenções de suporte respiratório. A orientação clínica da OMS para COVID-19, publicada em 27 de maio de 2020 (versão 3), definiu a gravidade da COVID-19 com base em indicadores clínicos, mas modificou o limiar de saturação de oxigênio de 94% para 90% (16), em linha com a orientação anterior da OMS (17). A Seção 6 explica os critérios de gravidade da OMS e o infográfico a seguir explica os três grupos de gravidade da doença para os quais as recomendações se aplicam na prática.

Caixa de informações

As orientações para corticosteroides apresentadas a seguir foram publicadas pela primeira vez nas [orientações dinâmicas da OMS](#), de 2 de setembro de 2020, e como [Recomendações Rápidas do BMJ](#), em 5 de setembro de 2020, incluindo links para a MAGICapp. Consulte as diretrizes do [website da OMS](#) para obter detalhes (por exemplo, composição do painel de orientações) e leia o texto da seção para entender quais evidências o painel aplicou na criação destas recomendações. Até 15 de novembro de 2020, não surgiram novas evidências que demandassem alteração das recomendações, conforme identificado na revisão sistemática dinâmica e NMA que embasam esta orientação dinâmica.

Para pacientes quadro grave ou crítico de COVID-19 (ver critérios de gravidade da doença citada anteriormente)

Recomendado

Recomendamos corticosteroides sistêmicos em vez de não corticosteroides.

Informações práticas

Via de administração – Corticosteroides sistêmicos podem ser administrados tanto por via oral quanto por via intravenosa. Note-se que, embora a biodisponibilidade da dexametasona seja muito alta (isto é, concentrações semelhantes são alcançadas no plasma após administração oral e intravenosa), pacientes críticos podem ser incapazes de absorver quaisquer nutrientes ou medicamentos devido à disfunção intestinal. Os médicos podem, portanto, considerar a administração de corticosteroides sistêmicos por via intravenosa, em vez de oral, se houver suspeita de disfunção intestinal.

Duração – Embora mais pacientes tenham recebido corticosteroides na forma de dexametasona 6 mg uma vez ao dia, por até 10 dias, a duração total dos esquemas avaliados nos sete estudos variou entre 5 e 14 dias, e o tratamento foi geralmente encerrado na alta hospitalar (ou seja, a duração do tratamento pode ter sido inferior à duração estipulada nos protocolos).

Dose – A formulação diária de dexametasona pode aumentar a adesão ao tratamento. Uma dose de 6 mg de dexametasona é equivalente (em termos de efeito glicocorticoide) a 150 mg de hidrocortisona (ou seja, 50 mg a cada 8 horas), 40 mg de prednisona ou 32 mg de metilprednisolona (8 mg a cada 6 horas ou 16 mg a cada 12 horas).

Monitorização – Recomenda-se monitorizar a glicemia em pacientes com quadro grave e crítico de COVID-19, independentemente de se saber se o paciente tem diabetes ou não.

Tempo – O tempo para iniciar a terapia a partir do início dos sintomas foi discutido pelo painel. Os investigadores do RECOVERY relataram uma análise de subgrupo sugerindo que iniciar a terapia sete dias ou mais após o início dos sintomas pode ser mais benéfico do que iniciar o tratamento nos primeiros sete dias após o início dos sintomas. Uma análise de subgrupo *post-hoc* dentro da metanálise prospectiva não corroborou essa hipótese. Embora alguns membros do painel acreditassem que iniciar os corticosteroides sistêmicos somente após a replicação viral ter sido contida pelo sistema imunológico poderia ser uma estratégia razoável, muitos observaram que, na prática, muitas vezes é impossível ter certeza de quando os sintomas iniciaram, e que os sinais de gravidade muitas vezes aparecem mais tarde (ou seja, denotação de colinearidade entre gravidade e tempo). O painel concluiu que, dadas as evidências, seria preferível errar administrando-se corticosteroides a pacientes com quadro grave ou crítico de COVID-19 (mesmo nos primeiros sete dias após o início dos sintomas) e errar não se administrando corticosteroides a pacientes com quadro não grave da doença (mesmo sete dias ou mais após o início dos sintomas).

Evidências para tomada de decisão

Benefícios e malefícios

Benefícios líquidos consideráveis da alternativa recomendada

Os membros do painel que votaram pela recomendação condicional argumentaram que os estudos que avaliaram corticosteroides sistêmicos para COVID-19 forneceram poucas informações sobre possíveis danos. Entre as duas reuniões do painel, evidências indiretas sobre possíveis efeitos nocivos dos corticosteroides sistêmicos, provenientes de estudos em sepse, SDRA e pneumonia comunitária (PAC) foram adicionadas à tabela-resumo de achados (6, 6, 67). Embora geralmente de baixa certeza, esses dados foram tranquilizadores e sugeriram que os corticosteroides não são associados a um maior risco de eventos adversos, exceto um provável aumento na incidência de hiperglicemia (evidência de certeza moderada; estimativa de efeito absoluto 46 a mais por 1.000 pacientes, IC 95%: 23 a mais a 72 a mais) e hipernatremia (evidência de certeza moderada; 26 a mais por 1.000 pacientes, IC 95%: 13 mais a 41 mais). Os membros do painel também notaram que, devido ao efeito esperado dos corticosteroides sistêmicos na mortalidade, a maioria dos pacientes não recusaria a intervenção com vistas a evitar eventos adversos que aparentemente são bem menos importantes para a maioria dos pacientes do que a morte.

Diferentemente dos novos agentes propostos para a COVID-19, os médicos têm vasta experiência com corticosteroides sistêmicos e o painel sentiu-se seguro com o perfil de segurança geral dessa intervenção. Além disso, o painel concluiu que os médicos responsáveis por aplicar estas orientações estariam cientes dos possíveis efeitos colaterais e contraindicações da corticoterapia sistêmica, que podem variar geograficamente em função da flora microbiológica endêmica. Ainda assim, os médicos devem ter cuidado ao usar corticosteroides em pacientes com diabetes ou imunocomprometimento subjacente.

Em última análise, o painel fez a recomendação com base em evidências de certeza moderada apontando para uma redução da mortalidade de 28 dias de 8,7% em pacientes críticos e 6,7% em pacientes com quadro grave e não crítico de COVID-19, respectivamente.

Preferência e valores

Nenhuma variabilidade substancial esperada

O painel considerou a perspectiva individual dos pacientes quanto a valores e preferências, mas, considerando-se o ônus da pandemia para os sistemas de saúde em todo o mundo, também procurou valorizar a alocação de recursos e o princípio da equidade. Os benefícios dos corticosteroides na mortalidade foram considerados extremamente importantes para os pacientes, com pouca ou nenhuma variabilidade prevista na preferência de receber tratamento caso apresentem quadro crítico de COVID-19.

Recursos e outras considerações

Não há questões importantes com a alternativa recomendada

Implicações relativas a recursos, viabilidade, equidade e direitos humanos

Nesta orientação, o painel considerou a perspectiva individual do paciente, mas também atribuiu um alto valor à alocação de recursos. Nesse sentido, prestou-se atenção ao custo de oportunidade associado à ampla provisão de terapias para a COVID-19. Diferentemente de outros tratamentos candidatos para COVID-19 que, geralmente, são caros, muitas vezes não licenciados, difíceis de obter, e exigem infraestrutura médica avançada, os corticosteroides sistêmicos têm baixo custo, são fáceis de administrar e estão prontamente disponíveis globalmente (57). A dexametasona e a prednisolona estão entre os medicamentos mais frequentemente incluídos em listas nacionais de medicamentos essenciais, e já estão listados por 95% dos países. A dexametasona foi listada pela primeira vez pela OMS como medicamento essencial em 1977, e a prednisolona foi listada dois anos depois (56).

Dessa forma, os corticosteroides sistêmicos estão entre um número relativamente pequeno de intervenções para COVID-19 que têm potencial de reduzir a desigualdade e melhorar a equidade em saúde. Essas considerações influenciaram a força desta recomendação.

Aceitabilidade

A facilidade de administração, a duração relativamente curta de um curso de corticoterapia sistêmica e o perfil de segurança geralmente benigno dos corticosteroides sistêmicos por até 7 a 10 dias levaram o painel a concluir que a aceitabilidade da intervenção é alta.

Justificativa

Esta recomendação surgiu após uma votação relativa à força da recomendação em favor dos corticosteroides sistêmicos. Dos 23 membros com direito a voto, 19 (83%) votaram a favor de uma recomendação forte e 4 (17%) votaram a favor de uma recomendação condicional. As razões para os quatro votos cautelares, que foram endossadas por alguns membros do painel que votaram a favor de uma recomendação forte, estão resumidas a seguir.

Aplicabilidade

Os membros do painel que votaram a favor de uma recomendação condicional argumentaram que muitos pacientes possivelmente elegíveis para o estudo RECOVERY foram excluídos da avaliação dos corticosteroides por seus médicos responsáveis e que, sem informações detalhadas sobre as características dos pacientes excluídos, isso seria impeditivo de uma recomendação forte. Outros membros do painel consideraram que tal proporção de pacientes excluídos seria a norma, e não a exceção, em estudos pragmáticos; e que, embora não tivessem sido coletadas informações detalhadas sobre os motivos da exclusão dos pacientes, as principais razões para o veto à participação no estudo provavelmente tinham relação com preocupações de segurança relativas à interrupção dos corticosteroides em pacientes com uma clara indicação de corticosteroides (confirmado em comunicado pessoal fornecido pelo Investigador Principal do estudo RECOVERY). Os membros do painel observaram que existem poucas contraindicações absolutas para cursos de corticoterapia de 7 a 10 dias, que as recomendações dizem respeito à população típica de pacientes, e que mesmo recomendações fortes não devem ser aplicadas a pacientes para os quais a intervenção é contraindicada, a critério do médico responsável.

Finalmente, o painel concluiu que esta recomendação se aplica a pacientes com quadro grave e crítico de COVID-19, independentemente da situação de hospitalização. A premissa básica é que esses pacientes seriam tratados em hospitais e receberiam suporte respiratório na forma de oxigenoterapia; ventilação não invasiva ou invasiva, se essas opções estivessem disponíveis. Seguindo a orientação do GRADE, ao se fazer uma recomendação forte, o painel inferiu que todos, ou quase todos os pacientes bem informados com quadro grave de COVID-19, escolheriam receber corticosteroides sistêmicos. Entende-se que, mesmo no contexto de uma recomendação forte, a intervenção pode ser contraindicada para alguns pacientes. Contraindicações absolutas para cursos de 7 a 10 dias de corticoterapia sistêmica são raras. Ao se considerarem as possíveis contraindicações, os médicos devem determinar se elas justificariam privar um paciente de uma terapia que pode salvar vidas.

A aplicabilidade da recomendação é menos clara para populações subrepresentadas nos estudos considerados, como crianças, pacientes com tuberculose e imunocomprometidos. No entanto, os médicos também consideraram o risco de se privar esses pacientes de uma terapia que pode salvar vidas. Por outro lado, o painel concluiu que a recomendação deveria ser definitivamente aplicada a certos pacientes que não foram incluídos nos estudos, como pacientes com quadro grave e crítico de COVID-19 que não puderam ser hospitalizados ou receber oxigênio devido a limitações de recursos.

A recomendação não se aplica aos seguintes usos dos corticosteroides: administração transdérmica ou por inalação, esquemas de alta dose ou longa duração, ou profilaxia.

Pergunta clínica/PICO

População: pacientes com quadro crítico de COVID-19.

Intervenção: esteroides.

Comparador: tratamento padrão.

Resumo

Descrição das evidências sobre corticosteroides sistêmicos

Enquanto seis ensaios avaliaram os corticosteroides sistêmicos exclusivamente em pacientes críticos, o estudo RECOVERY incluiu pacientes hospitalizados com COVID-19 e relatou dados de mortalidade por subgrupo; já o estudo menor GLUCOCOVID, que também incluiu pacientes hospitalizados, não o fez. O painel considerou os resultados de uma análise de subgrupo do estudo RECOVERY, sugerindo que os efeitos relativos dos corticosteroides sistêmicos variaram em função do nível de suporte respiratório recebido na randomização. Com base nos critérios revisados por pares para efeitos de subgrupo convincentes (42), o painel determinou que o efeito de subgrupo foi suficientemente convincente para justificar recomendações separadas para quadro grave e não grave de COVID-19.

População – Foram apresentados dados de 1.703 pacientes críticos em sete estudos. RECOVERY, o maior dos sete estudos, randomizou 6.425 pacientes hospitalizados no Reino Unido (2.104 foram randomizados para dexametasona e 4.321 foram randomizados para tratamento de rotina). No momento da randomização, 16% estavam em ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea; 60% estavam recebendo somente oxigênio (com ou sem ventilação não invasiva); e 24% não estavam recebendo nenhum dos dois (12). Os dados de mortalidade de seis outros estudos menores contemplaram cerca de 700 pacientes críticos (as definições de quadro crítico variaram entre os estudos), incluídos até 9 de junho de 2020. Aproximadamente quatro quintos foram ventilados mecanicamente de forma invasiva; aproximadamente metade deles foram randomizados para receber corticoterapia e a outra metade não. Para pacientes com quadro grave e não grave de COVID-19, os dados só foram disponibilizados por subgrupos relevantes no estudo RECOVERY (3.883 pacientes com quadro grave e 1.535 pacientes com quadro não grave de COVID-19). Como os dados de mortalidade de um dos estudos (GLUCOCOVID, n=63) não foram relatados separadamente para quadro grave e não grave de COVID-19[68], o painel revisou apenas os dados referentes ao desfecho de ventilação mecânica no referido estudo (68).

Intervenções – O RECOVERY avaliou os efeitos da dexametasona 6 mg administrada 1 vez por dia (oral ou intravenosa) por até 10 dias. Outros esquemas de corticosteroides incluíram: dexametasona 20 mg por dia durante 5 dias, seguida de 10 mg por dia durante 5 dias (dois estudos, DEXA-COVID, CoDEX); hidrocortisona 200 mg por dia, durante 4 a 7 dias, seguido de 100 mg por dia, durante 2 a 4 dias, e depois 50 mg por dia, durante 2 a 3 dias (um estudo, CAPE-COVID); hidrocortisona 200 mg por dia durante 7 dias (um estudo, REMAP-CAP); metilprednisolona 40 mg a cada 12 horas, durante 5 dias (um estudo, Steroids-SARI); e metilprednisolona 40 mg a cada 12 horas durante 3 dias e depois 20 mg a cada 12 horas durante 3 dias (um estudo, GLUCOCOVID) (3). Sete dos estudos foram realizados em países individuais (Brasil, China, Dinamarca, França, Espanha), enquanto o REMAP-CAP foi um estudo internacional (recrutamento em 14 países europeus, Austrália, Canadá, Nova Zelândia, Arábia Saudita e Reino Unido).

Desfechos – Todos os estudos relataram mortalidade aos 28 dias após a randomização, exceto um estudo aos 21 dias e outro aos 30 dias.

Desfecho Tempo	Resultados e medições do estudo	Estimativas de efeito absoluto		Certeza da evidência (qualidade da evidência)	Resumo em texto simples
		Tratamento padrão	Esteroides		
Mortalidade 28 dias	Risco relativo 0,79 (IC 95% 0,7-0,9). Com base em dados de 1.703 pacientes em 7 estudos Acompanhamento: 28 dias	415 por 1.000	328 por 1.000	Moderado devido ao risco grave de viés ¹	Corticosteroides sistêmicos provavelmente reduzem o risco de mortalidade de 28 dias em pacientes com quadro crítico de COVID-19.
		Diferença: 87 a menos por 1.000 (IC 95% 124 amenos – 41 a menos)			
Necessidade de ventilação mecânica invasiva 28 dias	Risco relativo 0,74 (IC 95% 0,59-0,93). Com base em dados de 5.481 pacientes em 2 estudos Acompanhamento: 28 dias	116 por 1.000	86 por 1.000	Moderado devido ao risco grave de viés ²	Corticosteroides sistêmicos provavelmente reduzem a necessidade de ventilação mecânica
		Diferença: 30 a menos por 1.000 (IC 95% 48 amenos – 8 a menos)			

Desfecho Tempo	Resultados e medições do estudo	Estimativas de efeito absoluto		Certeza da evidência (qualidade da evidência)	Resumo em texto simples
		Tratamento padrão	Esteroides		
Sangramento gastrointestinal	Risco relativo 1,06 (IC 95% 0,85-1,33). Com base em dados de 5.403 pacientes em 30 estudos	48 por 1.000	51 por 1.000	Baixo devido à indiretividade grave, devido à imprecisão grave ³	Corticosteroides podem não aumentar o risco de sangramento gastrointestinal.
		Diferença: 2 a mais por 1.000 (IC 95% 19 a menos – 24 a mais)			
Super-infecções	Risco relativo 1,01 (IC 95% 0,9-1,13). Com base em dados de 6.027 pacientes em 32 estudos	186 por 1.000	188 por 1.000	Baixo devido à indiretividade grave, devido à imprecisão grave ⁴	Corticosteroides podem não aumentar o risco de superinfecções.
		Diferença: 3 a mais por 1.000 (IC 95% 7 a menos – 16 a mais)			
Hiperglicemia	Risco relativo 1,16 (IC 95% 1,08-1,25). Com base em dados de 8.938 pacientes em 24 estudos	286 por 1.000	332 por 1.000	Moderado devido à indiretividade grave ⁵	Corticosteroides provavelmente aumentam o risco de hiperglicemia.
		Diferença: 46 a mais por 1.000 (IC 95% 23 a mais – 72 a mais)			
Hipernatremia	Risco relativo 1,64 (IC 95% 1,32-2,03). Com base em dados de 5.015 pacientes em 6 estudos	40 por 1.000	66 por 1.000	Moderado devido à indiretividade grave ⁶	Corticosteroides provavelmente aumentam o risco de hipernatremia.
		Diferença: 26 a mais por 1.000 (IC 95% 13 a mais – 41 a mais)			
Fraqueza neuromuscular	Risco relativo 1,09 (IC 95% 0,86-1,39). Com base em dados de 6.358 pacientes em 8 estudos	69 por 1.000	75 por 1.000	Baixo devido à indiretividade grave, devido à imprecisão grave ⁷	Corticosteroides podem não aumentar o risco de fraqueza neuromuscular.
		Diferença: 6 a mais por 1.000 (IC 95% 10 a menos – 27 a mais)			
Efeitos neuropsiquiátricos	Risco relativo 0,81 (IC 95% 0,41-1,63). Com base em dados de 1.813 pacientes em 7 estudos	35 por 1.000	28 por 1.000	Baixo devido à indiretividade grave, devido à imprecisão grave ⁸	Corticosteroides podem não aumentar o risco de efeitos neuropsiquiátricos.
		Diferença: 7 a menos por 1.000 (IC 95% 21 a menos – 22 a mais)			
Tempo de hospitalização	Medido em: dias Menor melhor. Com base nos dados de: 6.425 pacientes em 1 estudo. (Randomizado controlado)	13 dias	12 dias	Baixo devido ao risco grave de viés, devido à imprecisão grave ⁹	Esteroides podem resultar em uma importante redução do tempo de hospitalização.
		IC 95%			

1. **Risco de viés: Grave.** Ausência de modo cego. **Inconsistência: Nenhum grave.** Indiretividade: **Nenhum grave.** Imprecisão: **Nenhum grave.** Viés de publicação: **Nenhum grave.**
2. **Risco de viés: Grave.** Ausência de modo cego. **Inconsistência: Nenhum grave.** Indiretividade: **Nenhum grave.** Imprecisão: **Nenhum grave.** Viés de publicação: **Nenhum grave.**
3. **Inconsistência: Nenhum grave.** Indiretividade: **Grave.** Imprecisão: **Grave.** Viés de publicação: **Nenhum grave.**
4. **Inconsistência: Nenhum grave.** Indiretividade: **Grave.** Imprecisão: **Grave.** Viés de publicação: **Nenhum grave.**
5. **Indiretividade: Grave.**
6. **Indiretividade: Grave.**
7. **Indiretividade: Grave.** Imprecisão: **Grave.**
8. **Indiretividade: Grave.** Imprecisão: **Grave.**
9. **Risco de viés: Grave.** ausência de modo cego. **Inconsistência: Nenhum grave.** Indiretividade: **Nenhum grave.** Imprecisão: **Grave.** O intervalo de confiança não inclui nenhum benefício. **Viés de publicação: Nenhum grave.**

Pergunta clínica/PICO

População: pacientes com quadro grave de COVID-19.

Intervenção: esteroides.

Comparador: tratamento padrão.

Sumário

Descrição das evidências sobre corticosteroides sistêmicos

Enquanto seis ensaios avaliaram os corticosteroides sistêmicos exclusivamente em pacientes críticos, o estudo RECOVERY incluiu pacientes hospitalizados com COVID-19 e relatou dados de mortalidade por subgrupo; já o estudo menor GLUCOCOVID, que também incluiu pacientes hospitalizados, não o fez. O painel considerou os resultados de uma análise de subgrupo do estudo RECOVERY, sugerindo que os efeitos relativos dos corticosteroides sistêmicos variaram em função do nível de suporte respiratório recebido na randomização. Com base nos critérios revisados por pares para efeitos de subgrupo convincentes (42), o painel determinou que o efeito de subgrupo foi suficientemente convincente para justificar recomendações separadas para quadro grave e não grave de COVID-19.

População – Foram apresentados dados de 1.703 pacientes críticos em sete estudos. RECOVERY, o maior dos sete estudos, randomizou 6.425 pacientes hospitalizados no Reino Unido (2.104 foram randomizados para dexametasona e 4.321 foram randomizados para tratamento de rotina). No momento da randomização, 16% estavam em ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea; 60% estavam recebendo somente oxigênio (com ou sem ventilação não invasiva); e 24% não estavam recebendo nenhum dos dois (12). Os dados de mortalidade de seis outros estudos menores contemplaram cerca de 700 pacientes críticos (as definições de quadro crítico variaram entre os estudos) incluídos até 9 de junho de 2020. Aproximadamente quatro quintos foram ventilados mecanicamente de forma invasiva; aproximadamente metade deles foram randomizados para receber corticoterapia e a outra metade não. Para pacientes com quadro grave e não grave de COVID-19, os dados só foram disponibilizados por subgrupos relevantes no estudo RECOVERY (3.883 pacientes com quadro grave e 1.535 pacientes com quadro não grave de COVID-19). Como os dados de mortalidade de um dos estudos (GLUCOCOVID, n=63) não foram relatados separadamente para quadro grave e não grave de COVID-19, (68) o painel revisou apenas os dados relativos ao desfecho de ventilação mecânica do referido estudo.

Intervenções – O RECOVERY avaliou os efeitos da dexametasona 6 mg administrada uma vez por dia (oral ou intravenosa) por até 10 dias. Outros esquemas de corticosteroides incluíram: dexametasona 20 mg por dia durante 5 dias, seguida de 10 mg por dia durante 5 dias (dois estudos, DEXA-COVID, CoDEX); hidrocortisona 200 mg por dia, durante 4 a 7 dias, seguido de 100 mg por dia, durante 2 a 4 dias, e depois 50 mg por dia, durante 2 a 3 dias (um estudo, CAPE-COVID); hidrocortisona 200 mg por dia durante 7 dias (um estudo, REMAP-CAP); metilprednisolona 40 mg a cada 12 horas, durante 5 dias (um estudo, Steroids-SRAG); e metilprednisolona 40 mg a cada 12 horas durante 3 dias e depois 20 mg a cada 12 horas durante 3 dias (um estudo, GLUCOCOVID) (3). Sete dos estudos foram realizados em países individuais (Brasil, China, Dinamarca, França, Espanha), enquanto o REMAP-CAP foi um estudo internacional (recrutamento em 14 países europeus, Austrália, Canadá, Nova Zelândia, Arábia Saudita e Reino Unido).

Desfechos – Todos os estudos relataram mortalidade aos 28 dias após a randomização, exceto um estudo aos 21 dias e outro aos 30 dias.

Desfecho Tempo	Resultados e medições do estudo	Estimativas de efeito absoluto		Certeza da evidência (qualidade da evidência)	Resumo em texto simples
		Tratamento padrão	Esteroides		
Mortalidade 28 dias	Risco relativo 0,8 (IC 95% 0,7-0,92). Com base em dados de 3.883 pacientes em 1 estudo Acompanhamento: 28 dias	334 por 1.000	267 por 1.000	Moderado devido à risco grave de viés ¹	Corticosteroides sistêmicos provavelmente reduzem o risco de mortalidade de 28 dias em pacientes com quadro grave de COVID-19.
		Diferença: 67 a menos por 1.000 (IC 95% 100 a menos – 27 a menos)			
Necessidade de ventilação mecânica invasiva 28 dias	Risco relativo 0,74 (IC 95% 0,59-0,93). Com base em dados de 5.481 pacientes em 2 estudos Acompanhamento: 28 dias	116 por 1.000	86 por 1.000	Moderado devido ao risco grave de viés ²	Corticosteroides sistêmicos provavelmente reduzem a necessidade de ventilação mecânica.
		Diferença: 30 a menos por 1.000 (IC 95% 48 a menos – 8 a menos)			

Desfecho Tempo	Resultados e medições do estudo	Estimativas de efeito absoluto		Certeza da evidência (qualidade da evidência)	Resumo em texto simples
		Tratamento padrão	Esteroides		
Sangramento gastrointestinal	Risco relativo 1,06 (IC 95% 0,85-1,33). Com base em dados de 5.403 pacientes em 30 estudos	48 por 1.000	51 por 1.000	Baixo devido à indiretividade grave, devido à imprecisão grave ³	Corticosteroides podem não aumentar o risco de sangramento gastrointestinal.
		Diferença: 3 a mais por 1.000 (IC 95% 7 a menos – 16 a mais)			
Superinfecções	Risco relativo 1,01 (IC 95% 0,9-1,13). Com base em dados de 6.027 pacientes em 32 estudos	186 por 1.000	188 por 1.000	Baixo devido à indiretividade grave, devido à imprecisão grave ⁴	Corticosteroides podem não aumentar o risco de superinfecções.
		Diferença: 2 a mais por 1.000 (IC 95% 19 a menos – 24 a mais)			
Hiperglicemia	Risco relativo 1,16 (IC 95% 1,08-1,25). Com base em dados de 8.938 pacientes em 24 estudos	286 por 1.000	332 por 1.000	Moderado devido à indiretividade grave ⁵	Corticosteroides provavelmente aumentam o risco de hiperglicemia.
		Diferença: 46 a mais por 1.000 (IC 95% 23 a mais – 72 a mais)			
Hipernatremia	Risco relativo 1,64 (IC 95% 1,32-2,03). Com base em dados de 5.015 pacientes em 6 estudos	40 por 1.000	66 por 1.000	Moderado devido à indiretividade grave ⁶	Corticosteroides provavelmente aumentam o risco de hipernatremia.
		Diferença: 26 a mais por 1.000 (IC 95% 13 a mais – 41 a mais)			
Fraqueza neuromuscular	Risco relativo 1,09 (IC 95% 0,86-1,39). Com base em dados de 6.358 pacientes em 8 estudos	69 por 1.000	75 por 1.000	Baixo Devido a indiretividade grave, Devido a Imprecisão grave ⁷	Corticosteroides podem não aumentar o risco de fraqueza neuromuscular.
		Diferença: 6 a mais por 1.000 (IC 95% 10 a menos – 27 a mais)			
Efeitos neuropsiquiátricos	Risco relativo 0,81 (IC 95% 0,41-1,63) Com base em dados de 1.813 pacientes em 7 estudos	35 por 1.000	28 por 1.000	Baixo Devido a indiretividade grave, Devido a Imprecisão grave ⁸	Corticosteroides podem não aumentar o risco de efeitos neuropsiquiátricos.
		Diferença: 7 a menos por 1.000 (IC 95% 21 a menos – 22 a mais)			
Tempo de hospitalização	Medido em: dias Menor melhor. Com base nos dados de: 6.425 pacientes em 1 estudo. (Randomizado controlado)	13 dias	12 dias	Baixo devido ao risco grave de viés, devido à imprecisão grave ⁹	Esteroides podem resultar em uma importante redução do tempo de hospitalização.
		IC 95%			

1. **Risco de viés: Grave.** Ausência de modo cego. **Inconsistência: Nenhum grave.** Indiretividade: **Nenhum grave.** Imprecisão: **Nenhum grave.** Viés de publicação: **Nenhum grave.**
2. **Risco de viés: Grave.** Ausência de modo cego. **Inconsistência: Nenhum grave.** Indiretividade: **Nenhum grave.** Imprecisão: **Nenhum grave.** Viés de publicação: **Nenhum grave.**
3. **Inconsistência: Nenhum grave.** Indiretividade: **Grave.** Imprecisão: **Grave.** Viés de publicação: **Nenhum grave.**
4. **Inconsistência: Nenhum grave.** Indiretividade: **Grave.** Imprecisão: **Grave.** Viés de publicação: **Nenhum grave.**
5. **Indiretividade: Grave.**
6. **Indiretividade: Grave.**
7. **Indiretividade: Grave.** Imprecisão: **Grave.**
8. **Indiretividade: Grave.** Imprecisão: **Grave.**
9. **Risco de viés: Grave.** Ausência de modo cego. **Inconsistência: Nenhum grave.** Indiretividade: **Nenhum grave.** Imprecisão: **Grave.** O intervalo de confiança não inclui nenhum benefício. **Viés de publicação: Nenhum grave.**

Para pacientes com quadro não grave de COVID-19 (ausência de critérios para infecção grave ou crítica)

Recomendação condicional contra

Sugere-se que não sejam usados corticosteroides.

Informações práticas

Com a recomendação condicional contra o uso de corticosteroides em pacientes com quadro não grave de COVID-19, as seguintes informações práticas aplicam-se a situações em que o tratamento deve ser considerado:

Via de administração – Corticosteroides sistêmicos podem ser administrados tanto por via oral quanto por via intravenosa. Note-se que, embora a biodisponibilidade da dexametasona seja muito alta (isso é, concentrações semelhantes são alcançadas no plasma após administração oral e intravenosa), pacientes críticos podem ser incapazes de absorver quaisquer nutrientes ou medicamentos devido à disfunção intestinal. Os médicos podem, portanto, considerar a administração de corticosteroides sistêmicos por via intravenosa, em vez de oral, se houver suspeita de disfunção intestinal.

Duração – Embora mais pacientes tenham recebido corticosteroides na forma de dexametasona 6 mg/dia por até 10 dias, a duração total dos esquemas avaliados nos sete estudos variou entre 5 e 14 dias, e o tratamento foi geralmente encerrado na alta hospitalar (ou seja, a duração do tratamento pode ter sido inferior à duração estipulada nos protocolos).

Dose – A formulação diária de dexametasona pode aumentar a adesão ao tratamento. Uma dose de 6 mg de dexametasona é equivalente (em termos de efeito glicocorticoide) a 150 mg de hidrocortisona (por ex., 50 mg a cada 8 horas), ou 40 mg de prednisona, ou 32 mg de metilprednisolona (por ex., 8 mg a cada 6 horas ou 16 mg a cada 12 horas). Recomenda-se monitorizar a glicemia em pacientes com quadro grave e crítico de COVID-19, independentemente de se saber se o paciente tem diabetes ou não.

Tempo – O tempo para iniciar a terapia a partir do início dos sintomas foi discutido pelo painel. Os investigadores do RECOVERY relataram uma análise de subgrupo sugerindo que iniciar a terapia sete dias ou mais após o início dos sintomas pode ser mais benéfico do que iniciar o tratamento nos primeiros sete dias após o início dos sintomas. Uma análise de subgrupo *post-hoc* dentro da PMA não corroborou essa hipótese. Embora alguns membros do painel acreditassem que iniciar os corticosteroides sistêmicos somente após a replicação viral ter sido contida pelo sistema imunológico poderia ser uma estratégia razoável, muitos observaram que, na prática, muitas vezes é impossível ter certeza de quando os sintomas iniciaram, e os sinais de gravidade muitas vezes aparecem mais tarde (ou seja, denotação de colinearidade entre gravidade e tempo). O painel concluiu que, dadas as evidências, seria preferível errar administrando-se corticosteroides a pacientes com quadro grave ou crítico de COVID-19 (mesmo nos primeiros sete dias após o início dos sintomas) e errar não se administrando corticosteroides a pacientes com quadro não grave da doença (mesmo sete dias ou mais após o início dos sintomas).

Outras infecções endêmicas que poderiam piorar com corticosteroides devem ser consideradas. Por exemplo, para hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis* associada à corticoterapia, diagnóstico ou tratamento empíricos podem ser considerados em áreas endêmicas, caso sejam usados esteroides.

Evidências para tomada de decisão

Benefícios e malefícios

O painel fez a recomendação com base em evidências de baixa certeza, que sugeriam um possível aumento de 3,9% na mortalidade de 28 dias entre pacientes com quadro não grave de COVID-19. O nível de certeza das evidências para esse subgrupo específico teve sua classificação reduzida devido à imprecisão grave (ou seja, as evidências não permitem descartar uma redução na mortalidade) e risco de viés devido à ausência de modo cego. Ao fazer recomendação condicional contra o uso indiscriminado de corticosteroides sistêmicos, o painel inferiu que a maioria dos indivíduos com quadro não grave e bem informados não aceitariam receber corticosteroides sistêmicos, mas muitos poderiam considerar essa intervenção mediante tomada de decisão compartilhada com seu médico responsável (6).

Observação: a OMS recomenda o uso de corticoterapia antenatal para gestante em risco de parto prematuro entre 24 e 34 semanas de gestação, contanto que não haja evidência clínica de infecção materna e mediante disponibilidade de serviços de maternidade e cuidados ao recém-nascido. Além disso, nos casos em que a gestante apresenta quadro leve ou moderado de COVID-19, os benefícios clínicos do uso antenatal de corticosteroides podem superar o risco de possíveis danos para a mãe. Nessa situação, o equilíbrio entre benefícios e riscos para a mãe e para o recém-nascido prematuro deve ser discutido com a mãe para garantir uma decisão livre e esclarecida, e essa avaliação pode variar dependendo da condição clínica da paciente, do desejo da paciente e da família e dos recursos de saúde disponíveis.

Preferência e valores

A recomendação fraca ou condicional foi motivada pela provável variação nos valores e nas preferências dos pacientes. O painel julgou que a maioria dos indivíduos com quadro não grave da doença recusaria o tratamento com corticosteroides sistêmicos. Entretanto, muitos podem passar a querê-los após uma tomada de decisão compartilhada com seu médico responsável.

Recursos e outras considerações

Implicações relativas a recursos, viabilidade, equidade e direitos humanos

O painel também considerou que, para ajudar a garantir acesso aos corticosteroides sistêmicos para pacientes com quadro grave e crítico de COVID-19, seria razoável evitar a administração a pacientes que, dadas as evidências atuais, não se beneficiariam dessa intervenção.

Justificativa

Esta recomendação foi alcançada por consenso.

Aplicabilidade

Esta recomendação se aplica a pacientes com quadro não grave da doença, independentemente de sua situação de hospitalização. O painel observou que pacientes com quadro não grave de COVID-19 normalmente não necessitariam de cuidados agudos em ambiente hospitalar ou suporte respiratório, mas que, em algumas jurisdições, esses pacientes podem ser hospitalizados apenas para fins de isolamento e, nesse caso, não deveriam ser tratados com corticosteroides sistêmicos. O painel concluiu que os corticosteroides sistêmicos não devem ser interrompidos em pacientes com quadro não grave de COVID-19 que já estejam sendo tratados com corticosteroides sistêmicos por outras razões (por ex., pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica não precisam interromper um curso de corticosteroides orais sistêmicos; ou outras doenças autoimunes crônicas). Se a condição clínica dos pacientes com quadro não grave de COVID-19 piorar (ou seja, aumento da frequência respiratória, sinais de desconforto respiratório ou hipoxemia), eles devem receber corticosteroides sistêmicos (ver recomendação 1).

Pergunta clínica/PICO

População: pacientes com quadro não grave de COVID-19.

Intervenção: esteroides.

Comparador: tratamento padrão.

Sumário

Descrição das evidências sobre corticosteroides sistêmicos

Enquanto seis ensaios avaliaram os corticosteroides sistêmicos exclusivamente em pacientes críticos, o estudo RECOVERY incluiu pacientes hospitalizados com COVID-19 e relatou dados de mortalidade por subgrupo; já o estudo menor GLUCOCOVID, que também incluiu pacientes hospitalizados, não o fez. O painel considerou os resultados de uma análise de subgrupo do estudo RECOVERY, sugerindo que os efeitos relativos dos corticosteroides sistêmicos variaram em função do nível de suporte respiratório recebido na randomização. Com base nos critérios revisados por pares para efeitos de subgrupo convincentes (42), o painel determinou que o efeito de subgrupo foi suficientemente convincente para justificar recomendações separadas para quadro grave e não grave de COVID-19.

População – Foram apresentados dados de 1.703 pacientes críticos em sete estudos. RECOVERY, o maior dos sete estudos, randomizou 6.425 pacientes hospitalizados no Reino Unido (2.104 foram randomizados para dexametasona e 4.321 foram randomizados para tratamento de rotina). No momento da randomização, 16% estavam em ventilação mecânica invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea; 60% estavam recebendo somente oxigênio (com ou sem ventilação não invasiva); e 24% não estavam recebendo nenhum dos dois (12). Os dados de mortalidade de seis outros estudos menores contemplaram cerca de 700 pacientes críticos (as definições de quadro crítico variaram entre os estudos) incluídos até 9 de junho de 2020. Aproximadamente quatro quintos foram ventilados mecanicamente de forma invasiva; aproximadamente metade deles foram randomizados para receber corticoterapia e a outra metade não. Para pacientes com quadro grave e não grave de COVID-19, os dados só foram disponibilizados por subgrupos relevantes no estudo RECOVERY (3.883 pacientes com quadro grave e 1.535 pacientes com quadro não grave de COVID-19). Como os dados de mortalidade de um dos estudos (GLUCOCOVID, n=63) não foram relatados separadamente para quadro grave e não grave de COVID-19 (68), o painel analisou apenas os dados relativos ao desfecho de ventilação mecânica no referido estudo.

Intervenções – O RECOVERY avaliou os efeitos da dexametasona 6 mg administrada uma vez por dia (oral ou intravenosa) por até 10 dias. Outros esquemas de corticosteroides incluíram: dexametasona 20 mg por dia durante 5 dias, seguido de 10 mg por dia durante 5 dias (dois estudos, DEXA-COVID, CoDEX); hidrocortisona 200 mg por dia durante 4 a 7 dias, seguido de 100 mg por dia durante 2 a 4 dias e depois 50 mg por dia durante 2 a 3 dias (um estudo, CAPE-COVID); hidrocortisona 200 mg por dia durante 7 dias (um estudo, REMAP-CAP); metilprednisolona 40 mg a cada 12 horas durante 5 dias (um estudo, Steroids-SARI); e metilprednisolona 40 mg a cada 12 horas durante 3 dias e depois 20 mg a cada 12 horas durante 3 dias (um estudo, GLUCOCOVID) (3). Sete dos estudos foram conduzidos em países individuais (Brasil, China, Dinamarca, França, Espanha), enquanto o REMAP-CAP foi um estudo internacional (recrutamento em 14 países europeus, Austrália, Canadá, Nova Zelândia, Arábia Saudita e Reino Unido).

Desfechos – Todos os estudos relataram mortalidade aos 28 dias após a randomização, exceto um estudo aos 21 dias e outro aos 30 dias.

Desfecho Tempo	Resultados e medições do estudo	Estimativas de efeito absoluto		Certeza da evidência (qualidade da evidência)	Resumo em texto simples
		Tratamento padrão	Esteroides		
Mortalidade 28 dias	Risco relativo 1,22 (IC 95% 0,93-1,61). Com base em dados de 1.535 pacientes em 1 estudo Acompanhamento: 28 dias	176 por 1.000	215 por 1.000	Baixo devido ao risco grave de viés, devido a Imprecisão grave ¹	Corticosteroides sistêmicos podem aumentar o risco de mortalidade de 28 dias em pacientes com quadro não grave de COVID-9.
		Diferença: 39 a mais por 1.000 (IC 95% 12 a menos – 107 a mais)			
Necessidade de ventilação mecânica invasiva 28 dias	Risco relativo 0,74 (IC 95% 0,59-0,93). Com base em dados de 5.481 pacientes em 2 estudos Acompanhamento: 28 dias	116 por 1.000	86 por 1.000	Moderado devido ao risco grave de viés ²	Corticosteroides sistêmicos provavelmente reduzem a necessidade de ventilação mecânica.
		Diferença: 30 a menos por 1.000 (IC 95% 48 amenos – 8 a menos)			
Tempo de hospitalização	Com base em dados de 6.425 pacientes em 1 estudo Acompanhamento: NR	13 por 1.000	12 por 1.000	Baixo devido ao risco grave de viés, devido à imprecisão grave ³	Esteroides podem resultar em uma importante redução do tempo de hospitalização.
		Diferença: Redução de 1			
Sangramento gastrointestinal	Risco relativo 1,06 (IC 95% 0,85-1,33). Com base em dados de 5.403 pacientes em 30 estudos	48 por 1.000	51 por 1.000	Baixo devido à indiretividade grave, devido à muito grave ⁴	Corticosteroides podem não aumentar o risco de sangramento gastrointestinal.
		Diferença: 3 a mais por 1.000 (IC 95% 7 a menos – 16 a mais)			
Superinfecções	Risco relativo 1,01 (IC 95% 0,9-1,13). Com base em dados de 6.027 pacientes em 32 estudos	186 por 1.000	188 por 1.000	Baixo devido à indiretividade grave, devido à imprecisão grave ⁵	Corticosteroides podem não aumentar o risco de superinfecções.
		Diferença: 2 a mais por 1.000 (IC 95% 19 a menos – 24 a mais)			
Hiperglicemia	Risco relativo 1,16 (IC 95% 1,08-1,25). Com base em dados de 8.938 pacientes em 24 estudos	286 por 1.000	332 por 1.000	Moderado devido à indiretividade grave ⁶	Corticosteroides provavelmente aumentam o risco de hiperglicemia.
		Diferença: 46 a mais por 1.000 (IC 95% 23 a mais – 72 a mais)			
Hipernatremia	Risco relativo 1,64 (IC 95% 1,32-2,03). Com base em dados de 5.015 pacientes em 6 estudos	40 por 1.000	66 por 1.000	Moderado devido à indiretividade grave ⁷	Corticosteroides provavelmente aumentam o risco de hipernatremia.
		Diferença: 26 a mais por 1.000 (IC 95% 13 a mais – 41 a mais)			
Fraqueza neuromuscular	Risco relativo 1,09 (IC 95% 0,86-1,39). Com base em dados de 6.358 pacientes em 8 estudos	69 por 1.000	75 por 1.000	Baixo devido à indiretividade grave, devido à imprecisão grave ⁸	Corticosteroides podem não aumentar o risco de fraqueza neuromuscular.
		Diferença: 6 a mais por 1.000 (IC 95% 10 a menos – 27 a mais)			
Efeitos neuropsiquiátricos	Risco relativo 0,81 (IC 95% 0,41-1,63). Com base em dados de 1.813 pacientes em 7 estudos	35 por 1.000	28 por 1.000	Baixo devido à indiretividade grave, devido à imprecisão grave ⁹	Corticosteroides podem não aumentar o risco de efeitos neuropsiquiátricos.
		Diferença: 7 a menos por 1.000 (IC 95% 21 a menos – 22 a mais)			
Tempo de hospitalização	Medido em: dias Menor melhor. Com base nos dados de: 6.425 pacientes em 1 estudo. (Randomizado controlado)	13 dias	12 dias	Baixo devido ao risco grave de viés, devido à imprecisão grave ¹⁰	Esteroides podem resultar em uma importante redução do tempo de hospitalização.
		IC 95%			

- Risco de viés: Grave.** Ausência de modo cego. **Inconsistência: Nenhum grave.** Indiretividade: **Nenhum grave.** Imprecisão: **Grave.** Viés de publicação: **Nenhum grave.**
- Risco de viés: Grave.** Ausência de modo cego. **Inconsistência: Nenhum grave.** Indiretividade: **Nenhum grave.** Imprecisão: **Nenhum grave.** Viés de publicação: **Nenhum grave.**
- Risco de viés: Grave.** Ausência de modo cego. **Inconsistência: Nenhum grave.** Indiretividade: **Nenhum grave.** Imprecisão: **Grave.** O intervalo de confiança não inclui nenhum benefício. **Viés de publicação: Nenhum grave.**
- Inconsistência: Nenhum grave.** Indiretividade: **Grave.** Imprecisão: **Grave.** Viés de publicação: **Nenhum grave.**
- Inconsistência: Nenhum grave.** Indiretividade: **Grave.** Imprecisão: **Grave.** Viés de publicação: **Nenhum grave.**
- Indiretividade: Grave.**
- Indiretividade: Grave.**
- Indiretividade: Grave.** Imprecisão: **Grave.**
- Indiretividade: Grave.** Imprecisão: **Grave.**
- Risco de viés: Grave.** Ausência de modo cego. **Inconsistência: Nenhum grave.** Indiretividade: **Nenhum grave.** Imprecisão: **Grave.** O intervalo de confiança não inclui nenhum benefício. Viés de publicação: **Nenhum grave.**

8 Incertezas, evidências emergentes e pesquisas futuras

As recomendações nas orientações sobre terapêutica da COVID-19 demonstram incertezas remanescentes quanto aos efeitos do tratamento sobre todos os desfechos importantes para o paciente. Existe também a necessidade de evidências melhores sobre o prognóstico e os valores e preferências de pacientes com infecção pela COVID-19. Aqui são delineadas as principais incertezas quanto à ivermectina identificadas pelo GDG, que se somam às dos corticosteroides, remdesivir e hidroxiclороquina e lopinavir/ritonavir em versões anteriores desta orientação dinâmica. Essas incertezas podem embasar pesquisas futuras, ou seja, a produção de provas mais relevantes e confiáveis para embasar políticas e a prática clínica. Também delineamos possíveis novas evidências em um cenário em constante mudança de estudos clínicos sobre a COVID-19.

Incertezas e oportunidades pendentes para pesquisas futuras

Ivermectina

Dado o nível muito baixo de certeza das estimativas para os desfechos de interesse mais importantes, o GDG considerou que mais estudos clínicos de alta qualidade sobre esse medicamento seriam indispensáveis antes que se possa fazer qualquer recomendação sobre seu uso como parte dos cuidados clínicos. Isso inclui mais ECRs que incluam tanto pacientes internados quanto pacientes ambulatoriais, bem como pacientes com diferentes níveis de gravidade da doença e tratados com diferentes esquemas de administração da ivermectina. O foco desses estudos deve ser nos desfechos importantes para o paciente como mortalidade, qualidade de vida, necessidade de hospitalização, necessidade de ventilação mecânica invasiva e tempo até a melhora clínica ou dos sintomas. Além disso, é importante caracterizar melhor os possíveis malefícios da ivermectina para pacientes com COVID-19.

Hidroxiclороquina

Apesar de ainda existir uma certa incerteza, o painel do GDG concluiu que pesquisas adicionais provavelmente não seriam capazes de detectar um subgrupo de pacientes para quem a hidroxiclороquina traria benefícios nos desfechos mais importantes (mortalidade, ventilação mecânica), isso considerando os resultados invariavelmente observados nos estudos, independentemente da gravidade da doença ou localidade.

Lopinavir/ritonavir

Apesar de ainda existir uma certa incerteza, o painel do GDG concluiu que pesquisas adicionais provavelmente não seriam capazes de detectar um subgrupo de pacientes para quem lopinavir/ritonavir traria benefícios nos desfechos mais importantes (mortalidade, ventilação mecânica), isso considerando os resultados invariavelmente observados nos estudos, independentemente da gravidade da doença ou localidade.

Remdesivir e efeitos sobre:

- desfechos críticos de interesse, principalmente aqueles que impactam a alocação de recursos, como a necessidade de ventilação mecânica, o tempo de ventilação mecânica e o tempo de hospitalização;
- subgrupos específicos, como diferentes níveis de gravidade de doença, diferentes tempos (dias) desde o início da doença, crianças e idosos, gestantes e duração da terapia;
- resultados de longo prazo, como mortalidade em desfechos estendidos ou qualidade de vida no longo prazo;
- segurança de longo prazo e efeitos colaterais raros, mas importantes;
- desfechos relatados pelo paciente, como a carga dos sintomas;
- desfechos do tratamento quando usado em combinação com outros agentes, incluindo, entre outros, corticosteroides;
- impacto na excreção viral, na eliminação viral e na infectividade do paciente.

Corticosteroides e efeitos sobre:

- mortalidade de longo prazo e desfechos funcionais em sobreviventes da COVID-19;
- pacientes com quadro não grave de COVID-19 (ou seja, pneumonia sem hipoxemia);
- desfechos do tratamento quando usado em combinação com terapias adicionais para COVID-19, como novos imunomoduladores. Será cada vez mais importante verificar como esses medicamentos interagem com os corticosteroides sistêmicos. Todas as terapias experimentais para quadro grave a crítico de COVID-19 (incluindo o remdesivir) devem ser comparadas aos corticosteroides sistêmicos, ou combinadas aos corticosteroides sistêmicos e comparadas aos corticosteroides sistêmicos isoladamente;
- imunidade e risco de infecção subsequente, o que pode afetar o risco de morte após 28 dias;
- desfechos para diferentes preparações de esteroides, diferentes esquemas de administração e momento ideal para início do medicamento.

Evidências emergentes

O volume inédito de estudos planejados e em andamento investigando intervenções para a COVID-19 – mais de 3.000 ECRs em 1º de março de 2021 – indica que evidências mais confiáveis e relevantes devem surgir para informar as políticas e a prática clínica (11). Um panorama dos estudos registrados e em andamento sobre terapêutica e profilaxia para COVID-19 está disponível no [Infectious Diseases Data Observatory](#) [Observatório de Dados de Doenças Infecciosas], em uma revisão sistemática dinâmica de estudos registrados sobre COVID-19 (11), no website da OMS e em outros repositórios, como a iniciativa [COVID-NMA](#).

Embora a maioria desses estudos sejam pequenos e de qualidade metodológica variável, há uma série de grandes estudos de plataformas internacionais (por ex., RECOVERY, SOLIDARITY e DISCOVERY) mais bem equipados para fornecer evidências robustas para diversas possíveis opções de tratamento (10). Esses estudos também podem adaptar o respectivo desenho, estratégias de recrutamento e escolha de intervenções com base em novas perspectivas, exemplificadas pelas incertezas descritas anteriormente.

No que diz respeito à ivermectina no tratamento da COVID-19, há mais de 66 ECRs com a intenção de incluir mais de 12.000 participantes (variação 24-2724) registrados ou em curso (11).

9 Autoria, contribuições e agradecimentos

A OMS gostaria de agradecer pelos esforços colaborativos de todos que ajudaram a tornar este processo mais rápido, eficiente, confiável e transparente, incluindo o apoio em dinheiro da Magic Evidence Ecosystem Foundation (MAGIC) e de seu parceiro, o BMJ, para a elaboração e divulgação desta orientação dinâmica sobre tratamentos farmacológicos para COVID-19, com base em uma revisão sistemática dinâmica e uma metanálise em rede dos investigadores da McMaster University, no Canadá.

Comitê Diretivo de Terapias da OMS

O comitê inclui representantes de vários departamentos da OMS, tanto na sede quanto nas regiões, e foi aprovado pelo diretor do Departamento de Prontidão de Países da OMS, e pelo cientista-chefe da OMS. O secretariado da OMS realiza reuniões periódicas para discutir quando atualizar suas orientações com base em atualizações das evidências recebidas da equipe de revisão rápida da OMS, bem como outras fontes de evidências, e seleciona os membros do Grupo de Elaboração de Orientações (GDG) para as orientações dinâmicas.

Janet V Diaz (Lead, Clinical Team for COVID-19 Response, Health Emergencies Programme, Genebra); John Appiah (Lead, Case Management, Escritório Regional da OMS na África); Lisa Askie (Quality Assurance of Norms and Standards Department); Silvia Bertagnolio (Communicable and Noncommunicable Diseases Division/Clinical Team for COVID-19 Response); Sophie Harriet Dennis (Infection Prevention and Control and Clinical Management); Nedret Emiroglu (Country Readiness Strengthening, Health Emergencies Department); Nathan Ford (Department of HIV/AIDS and Global Hepatitis Programme); John Grove (Quality Assurance of Norms and Standards Department); Maria Van Kerkhove (Health Emergencies Programme); Rok Ho Kim (Quality Assurance of Norms and Standards Department); Chiori Kodama (Escritório Regional da OMS para o Mediterrâneo Oriental); Marta Lado Castro-Rial (Country Readiness Strengthening, Health Emergencies Department); Lorenzo Moja (Health Products Policy and Standards Department); Olufemi Oladapo (Sexual and Reproductive Health and Research Department); Alonso Pedro (Global Malaria Programme); Dina Pfeifer (Escritório Regional da OMS para a Europa/Health Emergencies Programme); Jacobus Preller (Clinical Team for COVID-19 Response); Pryanka Relan (Integrated Health Services Department/Clinical Team for COVID-19 Response); Ludovic Reveiz (Evidence and Intelligence for Action in Health Department, Incident Management Systems for COVID-19, Pan American Health Organization); Vaseeharan Sathiyamoorthy (Research for Health, Science Division); Archana Seahwag (Country Readiness Strengthening, Health Emergencies Department); Anthony Solomon (Neglected Tropical Diseases); Juan Soriano Ortiz (Country Readiness Strengthening, Health Emergencies Department); Soumya Swaminathan (Office of Chief Scientist); Wilson Were (Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health and Ageing Department); Pushpa Wijesinghe (Lead, Case Management, Escritório Regional para o Sudeste Asiático). Oficial de suporte ao projeto: Jacqueline Lee Endt (Health Care Readiness Unit, Health Emergencies Department).

O Comitê Diretivo de terapias da OMS é plenamente responsável pelas decisões sobre a elaboração de orientações e pela convocação do GDG.

Gostaríamos de agradecer ao **Guidance Support Collaboration Committee**, que providenciou a coordenação entre a OMS e a MAGIC para a elaboração rápida e divulgação da orientação da OMS: Thomas Agoritsas (MAGIC, University Hospitals of Geneva); Janet Diaz (Organização Mundial da Saúde); Fiona Godlee (British Medical Journal); Gordon Guyatt (McMaster University, Canadá); Navjoyt Ladher (British Medical Journal); François Lamontagne (Université de Sherbrooke, Canadá); Srinivas Murthy (University of British Columbia, Canadá); Bram Rochwerg (McMaster University, Canadá); Archana Seahwag (World Health Organization); Per Olav Vandvik (MAGIC, University of Oslo).

Grupo de Elaboração de Orientações (GDG)

Wagdy Amin (Ministry of Health and Population, Egito); Frederique Bausch (Geneva University Hospital, Suíça); Erlina Burhan (Infection Division Department of Pulmonology and Respiratory Medicine Faculty of Medicine Universitas Indonésia); Carolyn S Calfee (University of California, San Francisco); Maurizio Cecconi (Humanitas Research Hospital Milan, Itália); Duncan Chanda (Adult Infectious Disease Centre, University Teaching Hospital, Lusaka, Zâmbia); Vu Quoc Dat (Department of Infectious Diseases, Hanoi Medical University, Hanoi, Vietnã); Bin Du (Peking Union Medical College Hospital); Heike Geduld (Emergency Medicine, Stellenbosch University, África do Sul); Patrick Gee (membro do painel de pacientes, Estados Unidos da América); Nerina Harley (Royal Melbourne Hospital and Epworth Healthcare, Melbourne, Austrália); Madiha Hashmi (Ziauddin University, Karachi, Paquistão); Manai Hela (Emergency Medical Service Tunis, Tunísia); Beverley Hunt (Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido); Sushil Kumar Kabra (All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, Índia); Seema Kanda (patient panel member, Ontario, Canadá); Leticia Kawano-Dourado (Research Institute, Hospital do Coração, São Paulo, Brasil); Yae-Jean Kim (Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, República da Coreia); Niranjana Kissoon (Department of Paediatrics and Emergency Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canadá); Arthur Kwizera (Makerere College of Health Sciences, Kampala, Uganda); Yee Sin Leo (National Centre for Infectious Disease, Cingapura); Imelda Mahaka (membro do painel de pacientes, Pangaea Harare, Zimbábue); Greta Mino (Alcivar Hospital in Guayaquil, Equador); Emmanuel Nsubebu (Sheikh Shakhboub Medical City, Abu Dabi); Natalia Pshenichnaya (Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Federação Russa); Nida Qadir (Pulmonary and Critical Care Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Estados Unidos da América); Saniya Sabzwari (Aga Khan University, Karachi, Paquistão); Rohit Sarin (National Institute of Tuberculosis and Respiratory Diseases, New Delhi, Índia); Manu Shankar-Hari (Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido); Michael Sharland (St George's University, Londres); Yinzong Shen (Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai, China); Shalini Sri Ranganathan (University of Colombo, Sri Lanka); Joao Paulo Souza, University of São Paulo, Brasil); Miriam Stegeman (Charité – Universitätsmedizin Berlin,

Alemanha); An De Sutter (University of Gent, Bélgica); Sebastian Ugarte (Faculty of Medicine Andres Bello University, Indisa Clinic, Santiago, Chile); Sridhar Venkatapuram (King's College, Londres); Dubula Vuyiseka (membro do painel de pacientes, University of Stellenbosch, África do Sul); Ananda Wijewickrama (Ministry of Health, Sri Lanka).

Presidente de Métodos

Bram Rochwerf (McMaster University).

Presidente Clínico

Michael Jacobs (Royal Free London NHS Foundation Trust).

Recursos humanos para Métodos

Arnav Agarwal (University of Toronto, Canadá); Thomas Agoritsas (University Hospitals of Geneva, Suíça); Romina Brignardello Petersen (McMaster University, Canadá); Gordon H Guyatt (McMaster University, Canadá); George Tomlinson (Department of Medicine, University Health Network, Toronto, Canadá); Per Olav Vandvik (MAGIC, University of Oslo, Noruega), Linan Zeng (West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, China; McMaster University, Canadá).

Revisão sistemática dinâmica/equipe NMA

Arnav Agarwal (University of Toronto, Canadá); Thomas Agoritsas (MAGIC, University Hospitals of Geneva); Jessica J Bartoszko (McMaster University, Canadá); Romina Brignardello-Petersen; Derek K Chu (McMaster University, Canadá); Rachel Couban (McMaster University, Canadá); Andrea Darzi (McMaster University, Canadá); Tahira Devji (McMaster University, Canadá); Bo Fang (Chongqing Medical University, Chongqing, China); Carmen Fang (William Osler Health Network, Toronto, Canadá); Signe Agnes Flottorp (Institute of Health and Society, University of Oslo, Noruega); Farid Foroutan (McMaster University, Canadá); Long Ge (School of Public Health, Lanzhou University, Gansu, China); Gordon H Guyatt (McMaster University, Canadá); Mi Ah Han (College of Medicine, Chosun University, Gwangju, República da Coreia); Diane Heels-Ansdell (McMaster University, Canadá); Kimia Honarmand (Department of Medicine, Western University, London, Canadá); Liangying Hou (School of Public Health, Lanzhou University, Gansu, China); Xiaorong Hou (Chongqing Medical University, Chongqing, China); Quazi Ibrahim (McMaster University, Canadá); Ariel Izovich (Servicio de Clínica Médica del Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina); Elena Kum (McMaster University, Canadá); Francois Lamontagne; Qin Liu (School of Public Health and Management, Chongqing Medical University, Chongqing, China); Mark Loeb (McMaster University, Canadá); Maura Marcucci (McMaster University, Canadá); Shelley L McLeod (Schwartz/Reisman Emergency Medicine Institute, Sinai Health, Toronto, Canadá); Sharhazad Motaghi, (McMaster University, Canadá); Srinivas Murthy; Reem A Mustafa (McMaster University, Canadá); John D Neary (McMaster University, Canadá); Hector Pardo-Hernandez (Iberoamerican Cochrane Centre, Sant Pau Biomedical Research Institute [IIB Sant Pau], Barcelona, Espanha); Anila Qasim (McMaster University, Canadá); Gabriel Rada (Epistemonikos Foundation, Santiago, Chile); Irbaz Bin Riaz (Hematology and Oncology, Mayo Clinic Rochester, Rochester, Estados Unidos da América); Bram Rochwerf (McMaster University, Canadá); Behnam Sadeghirad (McMaster University, Canadá); Nigar Sekercioglu (McMaster University, Canadá); Lulu Sheng (School of Public Health and Management, Chongqing Medical University, Chongqing, China); Reed AC Siemieniuk; Ashwini Sreekanta (McMaster University, Canadá); Charlotte Switzer (McMaster University, Canadá); Britta Tendal (School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Austrália); Lehana Thabane (McMaster University, Canadá); George Tomlinson; Tari Turner (School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Austrália); Per Olav Vandvik (MAGIC, University of Oslo, Noruega); Robin WM Vernooij (Department of Nephrology and Hypertension, University Medical Center Utrecht, Holanda); Andrés Viteri-García (Epistemonikos Foundation, Santiago, Chile); Ying Wang (McMaster University, Canadá); Liang Yao (McMaster University, Canadá); Zhikang Ye (McMaster University, Canadá); Dena Zeraatkar (McMaster University, Canadá).

Agradecimento especial ao professor Andrew Owen (Department of Molecular and Clinical Pharmacology, University of Liverpool) por sua contribuição na análise farmacocinética da ivermectina.

Agradecimento especial aos revisores externos por suas observações:

Yaseen Arabi (King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, Arábia Saudita); Richard Kojan (Alliance for International Medical Action); Bhargavi Rao, Saschveen Singh, Armand Sprecher, Marcio da Fonseca, Francisco Bartolome (Médecins Sans Frontières).

Nenhum conflito de interesse foi identificado para os revisores externos, com base nas declarações preenchidas para a OMS.

Infográfico

Agradecimento especial ao BMJ por fornecer o infográfico para esta orientação.

Financiamento

Não houve nenhum financiamento específico para esta orientação, mas a MAGIC forneceu contribuições pró bono e apoio à OMS no contexto da pandemia da COVID-19.

Referências

1. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Geneva: World Health Organization; 2021 [Terapêutica e COVID-19: orientação dinâmica. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021] (WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1-eng.pdf; <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340374/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1-eng.pdf>, acesso em 31 de março de 2021). [Website](#)
2. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo Y-S, Diaz J, Agarwal A, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ (Clinical research ed.)* 2020;370 m3379 [Pubmed Journal](#)
3. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)* 2020;370 m2980 [Pubmed Journal](#)
4. Bartoszko JJ, Siemieniuk RAC, Kum E, et al. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *medRxiv* 2021.02.24.21250469; 2021. [Website](#)
5. Corticosteroids for COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020 [Corticosteroides para COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020] (WHO/2019-nCoV/Corticosteroids/2020.1; <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>, acesso em 20 de março de 2021). [Website](#)
6. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 17 December 2020. Geneva: World Health Organization; 2021 [Terapêutica e COVID-19: orientação dinâmica 17 de dezembro de 2020. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021] (WHO/2019-nCoV/therapeutics/2020.1; <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>, acesso em 20 de março de 2021). [Website](#)
7. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 20 November 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 [Terapêutica e COVID-19: orientação dinâmica, 20 de novembro de 2020. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020] (WHO/2019-nCoV/remdesivir/2020.1; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336729>, acesso em 20 de março de 2021). [Website](#)
8. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [online database]. Geneva: World Health Organization; 2021 [Painel da OMS sobre o Coronavírus (COVID-19) [banco de dados online]. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021] (<https://covid19.who.int>; acesso em 20 de março de 2021). [Website](#)
9. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [online resource]. Our World in Data; 2021 (<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>, acesso em 20 de março de 2021). [Website](#)
10. Naci H, Kesselheim AS, Røttingen J-A, Salanti G, Vandvik PO, Cipriani A : Producing and using timely comparative evidence on drugs: lessons from clinical trials for covid-19. *BMJ (Clinical research ed.)* 2020;371 m3869 [Pubmed Journal](#)
11. Maguire BJ, Guérin PJ : A living systematic review protocol for COVID-19 clinical trial registrations. *Wellcome open research* 2020;5 60 [Pubmed Journal](#)
12. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *NEJM* 2020;384(8):693-704. [Pubmed Journal](#)
13. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *NEJM* 2020;384 497-511. [Pubmed Journal](#)
14. The BIRD recommendations on the use of ivermectin on COVID-19. 2021. (https://b3d2650e-e929-4448-a527-4eeb59304c7f.filesusr.com/ugd/593c4f_1324461135c749dab73ed7c71e47d316.pdf, acesso em 29 de março de 2021). [Website](#)
15. Stromectol® (ivermectin). Package insert [online]. Netherlands: MSD BV, 2009 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s026lbl.pdf, acesso em 20 de março de 2021). [Website](#)
16. Vandvik PO, Brandt L, Alonso-Coello P, Treweek S, Akl EA, Kristiansen A, et al. Creating clinical practice guidelines we can trust, use, and share: a new era is imminent. *Chest* 2013;144(2):381-389. [Pubmed Journal](#)
17. Clinical management of COVID-19: interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2021 [Manejo clínico da COVID-19: orientação provisória. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2021] (WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1; <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>, acesso em 20 de março de 2021). [Website](#)
18. Handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2008 [Manual para elaboração de orientações. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2008] (https://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf?ua=1, acesso em 18 de fevereiro de 2021).
19. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P – Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Int Med* 2012;156(7):525-531. [Pubmed Journal](#)
20. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;336(7650):924-926. [Pubmed Journal](#)
21. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;336(7652):1049-1051. [Pubmed Journal](#)

22. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-394. [Pubmed Journal](#)
23. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):401-406. [Pubmed Journal](#)
24. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013;66(7):726-735. [Pubmed Journal](#)
25. Jermain B, Hanafin PO, Cao Y, Lifschitz A, Lanusse C, Rao GG : Development of a Minimal Physiologically-Based Pharmacokinetic Model to Simulate Lung Exposure in Humans Following Oral Administration of Ivermectin for COVID-19 Drug Repurposing. *J Pharm Sci* 2020;109(12):3574-3578. [Pubmed Journal](#)
26. Arshad U, Pertinez H, Box H, Tatham L, Rajoli RKR, Curley P, et al. Prioritization of Anti-SARS-Cov-2 Drug Repurposing Opportunities Based on Plasma and Target Site Concentrations Derived from their Established Human Pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2020;108(4):775-790. [Pubmed Journal](#)
27. Peña-Silva R, Duffull SB, Steer AC, Jaramillo-Rincon SX, Gwee A, Zhu X : Pharmacokinetic considerations on the repurposing of ivermectin for treatment of COVID-19. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87(3):1589-1590. [Pubmed Journal](#)
28. de Melo GD, Lazarini F, Larrous F, et al. Anti-COVID-19 efficacy of ivermectin in the golden hamster. *bioRxiv* 2020; [Journal Website](#)
29. Parvez MSA, Karim MA, Hasan M, Jaman J, Karim Z, Tahsin T, et al. Prediction of potential inhibitors for RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 using comprehensive drug repurposing and molecular docking approach. *Int J Biol Macromol* 2020;163 1787-1797. [Pubmed Journal](#)
30. Mody V, Ho J, Wills S, Mawri A, Lawson L, Ebert MCCJC, et al. Identification of 3-chymotrypsin like protease (3CLPro) inhibitors as potential anti-SARS-CoV-2 agents. *Commun Biol* 2021;4(1):93 [Pubmed Journal](#)
31. Arouche TDS, Martins AY, Ramalho TDC, Júnior RNC, Costa FLP, Filho TSDA, et al. Molecular Docking of Azithromycin, Ritonavir, Lopinavir, Oseltamivir, Ivermectin and Heparin Interacting with Coronavirus Disease 2019 Main and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 3C-Like Proteases. *J Nanosci Nanotechnol* 2021;21(4):2075-2089. [Pubmed Journal](#)
32. Kalhor H, Sadeghi S, Abolhasani H, Kalhor R, Rahimi H : Repurposing of the approved small molecule drugs in order to inhibit SARS- CoV-2 S protein and human ACE2 interaction through virtual screening approaches. *J Biomol Struct Dyn* 2020; 1-16. [Pubmed Journal](#)
33. Lehrer S, Rheinstein PH : Ivermectin Docks to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-binding Domain Attached to ACE2. *In Vivo* 34(5):3023-3026. [Pubmed Journal](#)
34. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res* 2008;57(11):524-529. [Pubmed Journal](#)
35. Ventre E, Rozières A, Lenief V, Albert F, Rossio P, Laoubi L, et al. Topical ivermectin improves allergic skin inflammation. *Allergy* 2017;72(8):1212-1221. [Pubmed Journal](#)
36. Yan S, Ci X, Chen NA, Chen C, Li X, Chu X, et al. Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. *Inflamm Res* 2011;60(6):589-596. [Pubmed Journal](#)
37. Krause RM, Buisson B, Bertrand S, Corringer PJ, Galzi JL, Changeux JP, et al. Ivermectin: a positive allosteric effector of the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Mol Pharmacol* 1998;53(2):283-294. [Pubmed](#)
38. Okumuş N, Demirtürk N, Çetinkaya RA, et al. Evaluation of the Effectiveness and Safety of Adding Ivermectin to Treatment in Severe COVID-19 Patients. *Research Square* 2021; [Journal Website](#)
39. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Haque WMMU : Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single- centre, open-label, randomised controlled study. *IMC Journal of Medical Science* 2020;14(2):1-8
40. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulamir AS : Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv* 2020/01/01; 2020.10.26.20219345 [Journal Website](#)
41. Chowdhury ATMM, Shahbaz M, Karim MR, et al. A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and Hydroxychloroquine-Azithromycin therapy on COVID-19 patients. *Research Square* 2021; [Journal Website](#)
42. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al. Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. *CMAJ* 2020;192(32):E901-E906. [Pubmed Journal](#)
43. Kirti R, Roy R, Pattadar C, et al. Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 – A double blind randomized placebo-controlled trial. *medRxiv* 2021; [Journal Website](#)
44. Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Research Square* 2021; [Journal Website](#)

45. Mohan A, Tiwari P, Suri T, et al. Ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): a randomized, placebo-controlled trial. Research Square 2021; [Journal Website](#)
46. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021; [Journal Website](#)
47. Gonzalez JLB, González Gámez M, Enciso EAM, et al. Efficacy and safety of Ivermectin and Hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. medRxiv 2021; [Journal Website](#)
48. Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, et al. Efficacy and Safety of Ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. Research Square 2021; [Journal Website](#)
49. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence-- imprecision. Journal of clinical epidemiology 2011;64(12):1283-93 [Pubmed Journal](#)
50. Pan H, Peto R, Karim Q, Alejandria M, Henao-Restrepo AM, García C, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results. MedRxiv 2020; [Journal](#)
51. Rochwerf B, Agarwal A, Zeng L, Leo Y-S, Appiah JA, Agoritsas T, et al. Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. BMJ (Clinical research ed.) 2020;370 m2924 [Pubmed Journal](#)
52. COVID-19 Treatment Guidelines Panel : Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health 2020; [Website](#)
53. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. NEJM 2020; [Pubmed Journal](#)
54. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020;324(11):1048-1057. [Pubmed Journal](#)
55. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo- controlled, multicentre trial. Lancet 2020;395(10236):1569- 1578. [Pubmed Journal](#)
56. Persaud N, Jiang M, Shaikh R, Bali A, Oronsaye E, Woods H, et al. Comparison of essential medicines lists in 137 countries. Bull World Health Organ 2019;97(6):394-404C. [Pubmed Journal](#)
57. WHO : Q&A: Dexamethasone and COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020 [OMS: FAQ: Dexametasona e COVID-19. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020] (<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-dexamethasone>, acesso em 18 de novembro de 2020).
58. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA 2020; [Pubmed Journal](#)
59. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020; [Pubmed Journal](#)
60. Villar J : Efficacy of Dexamethasone Treatment for Patients With ARDS Caused by COVID-19 (DEXA-COVID19). [ClinicalTrials.gov](#) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 – . Identifier NCT04325061. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325061>.
61. Glucocorticoid Therapy for COVID-19 Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Failure (Steroids-SARI). [ClinicalTrials.gov](#) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 – . Identifier NCT04244591. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04244591>.
62. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. Clin Infect Dis 2020; [Pubmed Journal](#)
63. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. JAMA 2020; [Pubmed Journal](#)
64. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA 2020; [Pubmed Journal](#)
65. World Health Organization : Hospital care for adolescents and adults: guidelines for the management of common illnesses with limited resources – Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI). 2011; [Atendimento hospitalar para adolescentes e adultos: orientações para o manejo de doenças comuns com recursos limitados – Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI). 2011]
66. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochwerf B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia

and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 2020;192(27):E756-E767 [Pubmed Journal](#)

67. Rochwerf B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragon F, et al. Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med 2018;46(9):1411-1420. [Pubmed Journal](#)
68. Corral L, Bahamonde A, delas Revillas FA, et al : GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. MedRxiv 2020;
69. Izcovich A, Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, et al. Adverse effects of remdesivir, hydroxychloroquine, and lopinavir/ritonavir when used for COVID-19: systematic review and meta-analysis of randomized trials. medRxiv [Journal](#)