

OPAS



Organização
Pan-Americana
da Saúde



Organização
Mundial da Saúde
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS Américas

CONSIDERAÇÕES SOBRE O USO DE ANTIVIRAIS,
ANTICORPOS MONOCLONAIS E OUTRAS INTERVENÇÕES
PARA O MANEJO DE PACIENTES
COM COVID-19
NA AMÉRICA LATINA E NO CARIBE

26 de abril de 2022

Considerações sobre o uso de antivirais, anticorpos monoclonais e outras intervenções para o manejo de pacientes com COVID-19 na América Latina e Caribe

OPAS/IMS/EIH/COVID-19/22-0012

© Organização Pan-Americana da Saúde 2022

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível nos termos da licença Atribuição-NãoComercial-Compartilhável 3.0 OIG de Creative Commons; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.pt>.



De acordo com os termos desta licença, esta obra pode ser copiada, redistribuída e adaptada para fins não comerciais, desde que a nova obra seja publicada com a mesma licença Creative Commons, ou equivalente, e com a referência bibliográfica adequada. Em nenhuma circunstância deve-se dar a entender que a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) endossa uma determinada organização, produto ou serviço. O uso do logotipo da OPAS não é autorizado.

A OPAS adotou todas as precauções razoáveis para verificar as informações constantes desta publicação. No entanto, o material publicado está sendo distribuído sem nenhum tipo de garantia, seja expressa ou implícita. A responsabilidade pela interpretação e uso do material recai sobre o leitor. Em nenhum caso a OPAS será responsável por prejuízos decorrentes de sua utilização.

INTRODUÇÃO

Desde o início da pandemia de COVID-19, inúmeros ensaios clínicos foram planejados e realizados para avaliar a eficácia e a segurança de várias intervenções que poderiam evitar agravamento da doença e a hospitalização em pessoas infectadas pelo vírus SARS-CoV-2. Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) recomendam o uso de corticoides, tocilizumabe, baricitinibe e casirivimabe/indevimabe (essa última associação em pacientes soronegativos para COVID-19) e propõem o uso de sotrovimabe, casirivimabe/indevimabe e molnupiravir em pacientes pertencentes aos grupos de risco para complicações, mas ainda na forma leve ou moderada da doença.^{1,2,3} Outras potenciais intervenções terapêuticas estão sob investigação ou avaliação da OMS e da OPAS.

As intervenções atualmente recomendadas ou aquelas que serão recomendadas no futuro apresentam desafios relacionados à via de administração (por exemplo, oral ou intravenosa); à eficácia, que depende da variante do vírus; a quem deve ser considerado de alto risco (por exemplo, em relação ao status vacinal); ao seu custo; e aos recursos necessários para administrá-las, bem como a outros aspectos relacionados à sua implementação (por exemplo, distribuição, farmacovigilância, contraindicações, interações medicamentosas, etc.). A fim de apoiar a tomada de decisões para o manejo de pacientes, a OPAS apresenta neste documento recomendações sobre o uso racional de antivirais, anticorpos monoclonais e outras intervenções, considerando as evidências mais atualizadas, o status vacinal, o acesso e custos para os países da Região das Américas.

As guias da OPAS/OMS para manejo clínico de pacientes com COVID-19 são desenvolvidas usando a metodologia GRADE (sigla em inglês para a Classificação de Avaliação e Desenvolvimento de Recomendações - Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), que considera o grau de evidência, risco-benefício, custos, preferência do paciente e o contexto da implementação. A certeza da evidência gerada por esta metodologia é apresentada como alta (quando novos estudos muito dificilmente mudarão o nível de certeza do desfecho anteriormente estimado), moderada (quando trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar o desfecho estimado.), baixa (quando trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.) e muito baixa (quando qualquer desfecho estimado é muito incerto). A força das recomendações apresentadas nas guias pode ser forte (quando o efeito desejado da intervenção claramente sobrepõe o efeito indesejado) ou condicional (quando a relação entre os efeitos desejado e indesejado da intervenção é menos claro, seja pela baixa ou muito baixa qualidade da evidência, incertezas ou variações nos valores e preferências, preocupações que a intervenções exige muito recursos ou porque as evidências sugerem pouca ou muito pouca diferença entre os efeitos desejados ou indesejados da intervenção).

O painel da OPAS para a elaboração de guia de tratamento da COVID-19 avaliou a informação mencionada acima e enfatiza que os países devem direcionar os seus esforços para aumentar a cobertura do esquema completo de vacinação, para que, efetivamente e com segurança, possa reduzir a transmissão viral, os casos graves e a mortalidade associada a SARS-CoV-2.

¹ Organização Mundial da Saúde. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Genebra: OMS; 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1>

² Organização Pan-Americana da Saúde. Directrices para la profilaxis y el manejo de pacientes con COVID-19 leve y moderada en América Latina y el Caribe. Washington (DC): OPAS; 2021. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55099>

³ Organização Pan-Americana da Saúde. Guia para o cuidado de pacientes adultos críticos com coronavírus (COVID-19) nas Américas. Versão 3 resumida. Washington (DC): OPAS; 2021. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54432>

MANEJO TERAPÊUTICO DE PACIENTES COM COVID-19 LEVE OU MODERADA

Novas evidências foram publicadas recentemente sobre sotrovimabe, molnupiravir, casirivimabe/indevimabe, banlanivimabe, rendesivir e fluvoxamina. São apresentadas na tabela 1 abaixo as evidências mais recentes dos efeitos dessas intervenções sobre a hospitalização, bem como sua segurança.

Tabela 1. Evidência da redução de hospitalizações e perfil de segurança dos antivirais, anticorpos monoclonais e antidepressivos de interesse para o tratamento da COVID-19 e considerações para sua administração em pacientes com doença leve ou moderada.

Intervenção	Efeito sobre a hospitalização ³			Segurança*	Administração	Outras considerações	
	Pacientes de alto risco não vacinados (risco basal: 4,8%)	Pacientes vacinados (risco basal: 0,5%)	Grau de certeza da evidência conforme a metodologia GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)				
Anticorpos monoclonais	Casirivimabe/indevimabe (5049 pacientes em 3 ensaios)	Redução de 34 hospitalizações para cada 1000 tratamentos	Redução de 3 hospitalizações para cada 1000	● ● ● ○ Moderada ^a	Não foram relatadas diferenças nos efeitos colaterais em relação ao grupo controle. Risco teórico de anafilaxia e reações alérgicas à infusão..	Infusão intravenosa. Dose única. Os dados in vitro indicam que é menos eficaz contra a variante Ômicron do SARS-CoV-2. ^c	Acesso limitado.
	Sotrovimabe (1622 pacientes em 2 ensaios)	Redução de 41 hospitalizações para cada 1000 tratamentos	Redução de 4 hospitalizações para cada 1000	● ● ● ○ Moderada ^b	Não foram relatadas diferenças nos efeitos colaterais em relação ao grupo controle. Risco teórico de anafilaxia e reações alérgicas à infusão.	Infusão intravenosa ou subcutânea. Dose única.	Acesso limitado.
	Banlanivimabe (1804 pacientes em 3 ensaios)	Redução de 30 hospitalizações para cada 1000 tratamentos	Redução de 3 hospitalizações para cada 1000	● ● ● ○ Moderada ^c	Não foram relatadas diferenças nos efeitos colaterais em relação ao grupo controle. Risco teórico de anafilaxia e reações alérgicas à infusão.	Infusão intravenosa. Dose única. Os dados in vitro indicam que é menos eficaz contra a variante Ômicron do SARS-CoV-2 ^c	Acesso limitado.

⁴Organización Panamericana de la Salud. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. Washington, D.C.: OPS; 2022. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>.

Intervenção	Efeito sobre a hospitalização ³			Segurança*	Administração	Outras considerações	
	Pacientes de alto risco não vacinados (risco basal: 4,8%)	Pacientes vacinados (risco basal: 0,5%)	Grau de certeza da evidência conforme a metodologia GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)				
Antivirais	Rendesivir (562 pacientes em 1 ensaio)	Redução de 35 hospitalizações para cada 1000 tratamentos	Redução de 3 hospitalizações para cada 1000	● ● ○ ○ Baixa ^d	Hepatotoxicidade	Infusão intravenosa. Três doses.	Acesso limitado.
	Molnupiravir (1610 pacientes em 2 ensaios)	Redução de 14 hospitalizações para cada 1000 tratamentos	Redução de 1 hospitalização para cada 1000	● ● ● ○ Moderada ^e	Não foram relatadas diferenças nos efeitos colaterais em relação ao grupo controle. Risco teórico de mutagenicidade, hepatotoxicidade, riscos hematológicos e (a longo prazo) carcinogênese.	Oral	Acesso limitado. Há um convênio para redução do preço em 95 países de baixa renda.
	Nirmatrelvir/ritonavir (2085 pacientes em 2 ensaios)#	Redução de 54 hospitalizações para cada 1000 tratamentos	Redução de 5 hospitalizações para cada 1000	● ● ● ○ Moderada ^f	Interações medicamentosas.	Oral	Acesso limitado.
Antidepressivos	Fluvoxamina (1649 pacientes em 2 ensaios)	Redução de 11 hospitalizações para cada 1000 tratamentos	Redução de 1 hospitalização para cada 1000	● ● ● ○ Moderada ^f	Não foram relatadas diferenças nos efeitos colaterais.	Oral	Acesso limitado.

* Informações sobre a segurança proveniente apenas de ensaios clínicos.

** Barber M, Gotham D. Estimated cost-based generic prices for molnupiravir for the treatment of COVID-19 infection. October 2021. Disponível em: https://scholar.harvard.edu/files/melissabarber/files/estimated_cost-based_generic_prices_for_molnupiravir_for_the_treatment_of_covid-19_infection.pdf

- a - Imprecisão grave: número pequeno de eventos (n=108)
- b - Imprecisão grave: número pequeno de eventos (n=24)
- c - Imprecisão grave: número pequeno de eventos (n=85)
- d - Imprecisão muito grave: número muito pequeno de eventos (n=23)
- e - Inexatidão grave: número pequeno de eventos (n=120)
- f - Imprecisão grave: número pequeno de eventos (n=74)
- g - Imprecisão grave: número pequeno de eventos (n=74)

CONSIDERAÇÕES SOBRE O USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS EM PACIENTES COM COVID-19 LEVE A MODERADA NA AMÉRICA LATINA E NO CARIBE

OMS desenvolveu recomendações para o uso das seguintes drogas em pacientes com COVID 19 não grave (leve ou moderada, e com um teste diagnóstico confirmatório)¹

Recomendação
Recomendação condicional para o uso de combinação de anticorpos monoclonais neutralizantes casirivimabe e indevimabe).
Recomendação condicional para o uso de sotrovimabe em pacientes com COVID 19 não grave, condicional para os pacientes com risco aumentado de hospitalização.
Recomendação condicional para o uso de molnupiravir para pacientes com COVID 19 não grave, condicional para os pacientes com risco aumentado de hospitalização (excluindo gestantes, mulheres amamentando e crianças) e outros que não podem ser tratados com outras drogas
O tratamento com nirmatrelvir-ritonavir é recomendado em pacientes com risco aumentado de hospitalização.
Sugere-se não usar nirmatrelvir-ritonavir em pacientes com baixo risco de hospitalização.
Sugere-se não usar remdesivir em pacientes com baixo risco de hospitalização.

O painel da OPAS discutiu e considerou o contexto da América Latina e do Caribe, e sugeriu que cada país avaliasse a decisão de uso com base nos recursos disponíveis, viabilidade de implementação, acesso, fatores específicos de cada paciente (por exemplo, duração dos sintomas, função renal, interações medicamentosas), cobertura vacinal e via de administração. Também é importante determinar a capacidade dos serviços de saúde para administrar os medicamentos e considerar o momento apropriado para seu uso. Em países onde a variante Ômicron do SARS-CoV-2 é a mais prevalente, deve-se considerar a não utilização de casirivimabe/indevimabe devido à sua eficácia reduzida contra essa variante, ou utilizar essa associação apenas em pacientes que foram infectados com outra variante do SARS-CoV-2 e não estão vacinados.

O painel da OPAS considerou que os critérios apresentados na tabela 2 podem orientar a implementação das intervenções mencionadas em pacientes com COVID-19 não grave (leve ou moderada).

Tabela 2. Considerações relativas à administração e à segurança de antivirais e anticorpos monoclonais para o manejo de pacientes com COVID-19 leve a moderada

Medicamento	Posologia e considerações de administração	Efeitos colaterais
Molnupiravir	800 mg por via oral duas vezes ao dia. Administrar a pacientes adultos (não administrar a menores de 18 anos) e que não possam ser tratados com outros medicamentos. Administrar o mais rápido possível e dentro de 5 dias após o início dos sintomas. Não utilizar para profilaxia da doença em pacientes que tenham tido contato com casos positivos. Evitar o uso em gestantes ou lactantes: recomenda-se fortemente a realização de teste de gravidez e a abstinência sexual (ou uso de medidas contraceptivas) durante o tratamento e por pelo menos até 4 dias após a última dose. Incentivar a comunicação de eventos ao sistema nacional de farmacovigilância.	Tontura. Dor de cabeça. Vômitos. Alergia. Não foram relatadas interações medicamentosas.
Sotrovimabe	500 mg de sotrovimabe por infusão intravenosa ao longo de 30 minutos, em dose única. Monitorização contínua do paciente. Administrar o mais rápido possível e dentro de 10 dias após o início dos sintomas. Disponível como solução concentrada, que precisa ser diluída antes da administração. Deve-se monitorar o paciente durante a infusão e observar o paciente por pelo menos uma hora após o término da infusão.	Reações alérgicas associadas à administração intravenosa. Pode causar redução da resposta imunitária. Está associado a mais efeitos colaterais em pessoas que apresentem deterioração do quadro clínico.
Casirivimabe/ imdevimabe	De 1200 mg a 2400 mg (600 a 1200 mg de cada anticorpo) por via intravenosa. Administração por infusão intravenosa com filtro de 0,2 µm. Deve-se monitorar o paciente durante e após a administração devido ao risco de anafilaxia.	Reações alérgicas. Efeitos colaterais associados à administração. Febre, piora da dificuldade respiratória, arritmia, cansaço, alteração do sensorio.
Nirmatrelvir- Ritonavir	Nirmatrelvir: 150mg / Ritonavir: 100mg Avalie se o paciente está tomando medicamentos que interagem com nirmatrelvir-ritonavir. O paciente deve ir ao serviço de saúde. Administrar o mais rápido possível e dentro de 10 dias após o início dos sintomas.	O ritonavir não deve ser administrado com medicamentos como amiodarona (e vários outros medicamentos antiarrítmicos), rifampicina ou rivaroxabana. Outros medicamentos, como inibidores de calcineurina, eles podem exigir uma redução da dose ou monitoramento rigoroso. A lista de interações pode ser encontrada neste link: https://www.fda.gov/media/155050/download

Medicamento	Posologia e considerações de administração	Efeitos colaterais
Remdesivir	A dose recomendada de remdesivir é uma vez ao dia por 3 dias consecutivos como infusão intravenosa. É administrado como 200 mg por via intravenosa no dia 1, seguido de 100 mg por via intravenosa nos dias 2 e 3. A administração deve ser o mais precoce possível no curso da doença. Nos estudos incluídos, o remdesivir foi administrado dentro de 7 dias do início da doença.	Reações alérgicas. Risco de aumento dos níveis de transaminase.
Considerando as particularidades da administração desses medicamentos, recomenda-se consultar as informações sobre posologia e administração fornecidas pela autoridade reguladora nacional ou a bula de cada medicamento.		

Fontes: U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Limits Use of Certain Monoclonal Antibodies to Treat COVID-19 Due to the Omicron Variant. Maryland: FDA; 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-limits-use-certain-monoclonal-antibodies-treat-covid-19-due-omicron>

U.S. Food and Drug Administration. Emergency use authorization of sotrovimabe for the treatment of coronavirus disease 2019. Filadélfia: FDA; 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/149533/download#:~:text=The%20side%20effects%20of%20getting,possible%20side%20effects%20of%20sotrovimab>

Agência Europeia de Medicamentos. Conditions of use, distribution and patients targeted for Lagevrio (molnupiravir). Amsterdã: EMA; 2022. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf

Seleção de pacientes de alto risco com COVID-19 leve ou moderada para a alocação de tratamentos medicamentosos

Considerando que a demanda pelo tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderada provavelmente será elevada, e que pode haver limitações no acesso a antivirais e anticorpos monoclonais, o painel da OPAS propõe que se identifiquem os grupos que mais se beneficiariam com a administração desses medicamentos. Os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (NIH, na sigla em inglês) identificaram quatro grupos com base nos seguintes quatro elementos-chave: idade, status vacinal, função imune e fatores de risco clínicos. Com base nesta classificação, o painel da OPAS propõe que os países da Região considerem prioritariamente os grupos de risco para hospitalização descritos na tabela 3, com base na resposta imune à infecção e na presença de alguns fatores de risco.

Os outros grupos de risco correspondem a indivíduos vacinados com esquema completo ou com dose única e fatores de risco para evolução grave da doença, e indivíduos não vacinados com fatores de risco, independentemente da idade. O uso desses medicamentos nesses grupos de risco será baseado no julgamento clínico.

Tabela 3. Grupos de pessoas com alto risco de hospitalização pela COVID-19.

Nível	Grupo de risco
1	<ul style="list-style-type: none"> • Pessoas imunocomprometidas^a que provavelmente não desenvolverão uma resposta imune adequada contra a COVID-19, independentemente do status vacinal; ou • Pessoas não vacinadas com risco elevado de doença grave (qualquer pessoa com 75 anos de idade ou mais, ou qualquer pessoa com 65 anos de idade ou mais que tenha fatores de risco clínicos adicionais^b)
2	<ul style="list-style-type: none"> • Pessoas não vacinadas com risco elevado de doença grave não incluídas no nível 1 (todas as pessoas com 65 anos de idade ou mais, com fatores de risco clínicos^b)

^a Pessoas imunocomprometidas:^{a,b}

- Pacientes que receberam terapias depletoras de linfócitos B (por exemplo, rituximabe, ocrelizumabe, ofatumumabe, alentuzumabe) há menos de 1 ano
- Pacientes em uso de inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK)
- Receptores de células CAR-T (linfócitos T com receptor de antígeno quimérico)
- Receptores de transplante de medula óssea (transplante de células-tronco hematopoiéticas) que têm doença crônica de enxerto versus hospedeiro (GVHD) ou que estão em uso de medicamentos imunossupressores para outra indicação
- Pacientes com neoplasias hematológicas que estão em terapia activa
- Pacientes em tratamento ativo de neoplasias hematológicas
- Transplantados de pulmão
- Transplantados de órgão sólido (que não um transplante de pulmão) há menos de um ano
- Transplantados de órgão sólido que receberam medicamentos depletoras de linfócitos B ou T recentemente para tratamento de rejeição aguda
- Pacientes com imunodeficiências combinadas graves
- Pacientes com HIV não tratado e contagem de linfócitos T CD4+ <50 células/mm³

^b Pacientes com fatores de risco clínicos: idade (o risco aumenta a cada década após os 50 anos), presença de duas ou mais comorbidades como hipertensão, obesidade (IMC >30), diabetes, doença cardiovascular, doença pulmonar crônica, doença renal crônica, doença hepática crônica, doença cerebrovascular, trombocitopenia, tabagismo ativo e câncer.^{8,9,10}

⁵Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos de América. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Interim Statement on Patient Prioritization for Outpatient Anti-SARS-CoV-2 Therapies or Preventive Strategies When There Are Logistical or Supply Constraints. Maryland: NIH; 2021. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/>

Fontes: U.S. Food and Drug Administration. Emergency use authorization of REGEN-COV. Maryland: FDA; 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/145611/download>

Organização Pan-Americana da Saúde. Directrices para la profilaxis y el manejo de pacientes con COVID-19 leve y moderada en América Latina y el Caribe. Washington (DC): OPAS; 2021. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55099>

Organização Mundial da Saúde. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Genebra: OMS; 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1>.

MANEJO TERAPÊUTICO DE PACIENTES GRAVES E GRAVÍSSIMOS

Novos dados e recomendações foram publicadas para baricitinibe e casirivimabe/indevimabe. A Tabela 4 abaixo apresenta a evidência mais recente sobre a segurança destas intervenções e seu impacto na mortalidade.

Tabela 4. Evidência da redução de mortalidade e perfil de segurança dos antivirais, anticorpos monoclonais e antidepressivos, bem como considerações para sua administração para o manejo de pacientes com COVID-19 grave e gravíssimo.

Intervenção	Efeito sobre a mortalidade*		Segurança**	Administração	Outras considerações
	Pacientes com doença grave (risco basal 16%)	Grau de evidência conforme o sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)			
Baricitinibe (10.815 pacientes em 4 ensaios)	Redução de 42 óbitos por 1000 tratamentos	● ● ● ○ Moderada	Não foram relatadas diferenças nos efeitos colaterais. Risco teórico de infecções, trombose e reações à infusão.	Oral	Acesso limitado
Casirivimab e imdevimab (16667 pacientes em 4 ensaios)	Redução de 32 óbitos por 1000 tratamentos	● ● ● ○ Moderada	Não foram relatadas diferenças nos efeitos colaterais. Risco teórico de anafilaxia e reações alérgicas à infusão.	Infusão intravenosa. Dose única. Os dados in vitro indicam que é menos eficaz contra a variante Ômicron do SARS-CoV-2. ^c	Acesso limitado
Corticoides (8000 pacientes em 12 ensaios)	Redução de 16 óbitos por 1000 tratamentos	● ● ● ○ Moderada	Bom perfil de segurança. Podem ocorrer hiperglicemia, hipertensão e infecções.	Infusão intravenosa em dose baixa.	
Tocilizumabe (8455 pacientes em 20 ensaios)	Redução de 24 óbitos por 1000 tratamentos	● ● ● ● Alta	Não foram relatadas diferenças nos efeitos colaterais. Risco teórico de infecções, trombose e reações alérgicas decorrente da infusão.	Infusão intravenosa.	

*Organização Pan-Americana da Saúde. Guia para o cuidado de pacientes adultos gravíssimos com coronavírus (COVID-19) nas Américas. Versão 3 resumida. Washington (DC): OPAS; 2021. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54432>

** Evidência obtida de ensaios clínicos registrados.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS RECOMENDADOS PARA PACIENTES COM COVID-19 GRAVE OU GRAVÍSSIMA NA AMÉRICA LATINA E NO CARIBE

A OMS formulou uma nova recomendação condicional para o uso de baricitinibe em pacientes graves e de casirivimabe/indevimabe em pacientes com COVID-19 graves e gravíssimos, somente para pacientes soronegativos.

O painel da OPAS considerou o contexto da América Latina e do Caribe, levando em conta que as diretrizes atuais baseadas em evidências da OMS e da OPAS incluem recomendações para o uso de corticoides e tocilizumabe em pacientes gravíssimos, e indicou que cada país deveria avaliar a decisão de usar baricitinibe e casirivimabe/indevimabe com base nos recursos disponíveis, na viabilidade da implantação, no acesso, na cobertura vacinal, em fatores específicos de cada paciente (por exemplo, duração dos sintomas, função renal, interações medicamentosas), na via de administração e na prevalência da variante Ômicron. Em países onde a variante Ômicron é a mais prevalente, deve-se considerar a não utilização de casirivimabe/indevimabe devido à sua eficácia reduzida contra essa variante, ou utilizar essa associação apenas em pacientes que foram infectados com outra variante do SARS-CoV-2.

O painel da OPAS considerou que, se qualquer uma das intervenções acima for implantada em pacientes graves e gravíssimos, eles devem ser selecionados de acordo com os critérios apresentados na tabela 5.

Cuadro 5. Considerações relativas à administração e à segurança de antivirais e anticorpos monoclonais para o manejo de pacientes graves e gravíssimos com COVID-19

Medicamento	Posologia e considerações de administração	Efeitos colaterais
Baricitinibe	Dose total diária de 4 mg em adultos com taxa de filtração glomerular (TFG) estimada ≥ 60 ml/min/1,73 m ² , durante 14 dias ou até a alta hospitalar. Pode ser administrado com corticoides.	Não deve ser administrado concomitantemente com tocilizumabe. Não deve ser administrado a pacientes com tuberculose. Considerar a relação risco/benefício em pacientes com infecções graves ativas. Deve ser usado juntamente com anticoagulação profilática. Podem ocorrer trombose, embolia pulmonar e infecções graves. ^{a,b}
Casirivimabe/ indevimabe	Dose única de 1200 mg por via intravenosa ou subcutânea.	Reações alérgicas. Efeitos colaterais associados à administração. Podem ocorrer febre, piora da dificuldade respiratória, arritmia, cansaço, alteração do sistema sensorial. ^b

Medicamento	Posologia e considerações de administração	Efeitos colaterais
Tocilizumabe	Dose única por via intravenosa (8 mg/kg de peso corporal até um máximo de 800 mg), geralmente ao longo de 1 hora. Uma segunda dose pode ser administrada 12 a 48 horas após a primeira dose, dependendo do julgamento clínico. Antes de iniciar o tratamento, devem ser realizados exames de sangue, incluindo contagem de neutrófilos e plaquetas, transaminases e bilirrubina total. Não há um momento específico para o início da terapia.	Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de infecção, devido ao maior risco representado pela imunossupressão, que é aditivo ao da corticoterapia sistêmica. Pacientes recebendo tratamento prolongado estão em risco de desenvolver tuberculose ativa, infecções fúngicas invasivas e infecções por patógenos oportunistas. É aconselhável ter cuidado ao considerar o uso do tocilizumabe em pacientes com histórico de infecções recorrentes ou crônicas, ou com doenças subjacentes que possam predispor a infecções.
Corticoides	Dexametasona (6 mg ao dia por até 10 dias ou até a alta hospitalar). Hidrocortisona (50 mg a cada 8 horas). Prednisona (40 mg a cada 6 horas ou 16 mg a cada 12 horas). Metilprednisolona (8 mg a cada 6 horas ou 16 mg a cada 12 horas). O tratamento deve ser iniciado dentro de 7 dias após o início dos sintomas.	Possível hiperglicemia e hipernatremia. Em geral, os corticoides têm um perfil de segurança adequado e a maioria dos médicos tem larga experiência no uso desses medicamentos.

^aOrganização Mundial da Saúde. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Genebra: OMS; 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.1>.

^bOrganização Pan-Americana da Saúde. Directrices para la profilaxis y el manejo de pacientes con COVID-19 leve y moderada en América Latina y el Caribe. Washington (DC): OPAS; 2021. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55099>.

Fontes: U.S. Food and Drug Administration. Emergency use authorization of sotrovimab for the treatment of coronavirus disease 2019. Filadélfia: FDA; 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/149533/download#:~:text=The%20side%20effects%20of%20getting,possible%20side%20effects%20of%20sotrovimab>.

U.S. National Institutes of Health. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Interim Statement on Patient Prioritization for Outpatient Anti-SARS-CoV-2 Therapies or Preventive Strategies When There Are Logistical or Supply Constraints. Maryland: NIH; 2021. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-patient-prioritization-for-outpatient-therapies/>

U.S. Food and Drug Administration. Emergency use authorization of Baricitinib. Maryland: FDA; 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/143823/download>

AGRADECIMENTOS

A OPAS está grata aos peritos que participaram na preparação deste documento. O grupo de coordenação técnica e metodológica da OPAS é composto por Ludovic Reveiz, Conselheiro, Departamento de Evidência e Inteligência para a Acção Sanitária, e a equipa do Sistema de Gestão da Saúde. Departamento de Evidência e Inteligência para a Acção Sanitária e o Sistema de Gestão de Incidentes de CO Equipa do Sistema de Gestão de Incidentes para a resposta COVID-19 da OPAS; Marcela Torres e Ariel Izcovich, consultores da OPAS Departamento de Evidência e Inteligência para a Acção Sanitária e a equipa do Sistema de Gestão de Incidentes para a resposta às emissões de CO Equipa do Sistema de Gestão de Incidentes para a resposta da OPAS à COVID-19; José Luis Castro, Edgard Rojas, Alexandre Lemgruber, e Francisco Caccavo do departamento de Sistemas e Serviços de Saúde da OPAS. O painel regional de peritos é composto por Graciela Josefina Balbin, Ministério da Saúde do Peru; Elías J. Bonilla V, pediatra, Ministério da Saúde/Caja del Seguro Social do Panamá; Lourdes Carrera Acosta, especialista médico de Gestión de Salud/Caja del Seguro Social do Panamá; e Acosta, Especialista Médica em Gestão da Saúde, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Espanha; Lourdes Carrera Instituto de Investigación (IETSI), EsSalud, Lima, Peru; Fabián Jaimes, Professor, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade de Faculdade de Medicina, Universidade de Antioquia, Editor Coordenador da IATREIA, Colômbia; Juan Carlos Meza, Delegado Académico do Segundo Programa de Especialização em Medicina Humana, Médico Residente da Faculdade FMH-USMP ACLS, Instrutor de PHTLS e PALS, AMLS da AHA-PLST, Instrutor FCCS, FDM e MCCRC do SCCM-SOPEMI do Peru; José Montes Alvis, Médico Epidemiologista, Direcção de Diretrizes de Prática Clínica, Farmacovigilância e Vigilância Tecnológica, Instituto de Avaliação de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Lima, Peru; Jose F. Parodi, Universidade de San Pedro de Macorís, Lima, Peru. Parodi, Universidad de San Martín de Porres, Faculdade de Medicina, Centro de Investigación del Envejecimiento, Lima, Peru; Sonia Restrepo, Pneumologista, Centro de Restrepo, Pneumologista Pediátrico, Professor da Faculdade de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Colômbia, Hospital Fundación la Misericordia e Hospital Universitario San Ignacio, Colômbia; Ojino Sosa, Especialista em Medicina Interna e Medicina de Cuidados Críticos, Chefe da Divisão de Educação Contínua, Coordinación de Educación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Anexado ao Hospital Médica Sur no México; Ho Yeh Li, Coordenador UTI-DMIP, Hospital das Clínicas-FMUSP, Brasil; Edgard Díaz Soto, Especialista em Medicina Interna e Medicina Crítica, Chefe da Continuidade Díaz Soto, Especialista em Medicina de Emergência, Mestre em Administração de Serviços de Saúde, Médico ligado ao serviço de urgência do Hospital General de Zona Número 8, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México. Instituto de Segurança Social (IMSS), México e Dr. Andrés Viteri García, Director Nacional de Normalização - Ministério da Saúde Pública do Equador. de Salud Pública del Ecuador, Docente Investigador - Universidad UTE, Centro de Investigación de Salud Pública y Epidemiología Clínica (UTE) Centro de Investigación em Saúde Pública e Epidemiologia Clínica (CISPEC).