

Maicson Falavigna^{1,2,3}, Verônica Colpani^{1,4}, Cinara Stein¹, Luciano Cesar Pontes Azevedo^{5,6}, Angela Maria Bagattini⁷, Gabriela Vilela de Brito⁸, José Miguel Chatkin^{9,10}, Sergio Cimerman^{11,12}, Mirian de Freitas Dal Ben Corradi⁸, Clovis Arns da Cunha^{12,13}, Flávia Cordeiro de Medeiros⁹, Haliton Alves de Oliveira Junior⁸, Leandro Genehr Fritscher^{1,9}, Marcelo Basso Gazzana^{14,15}, Débora Dalmas Gräf¹, Lays Pires Marra⁹, Jessica Yumi Matuoka⁹, Michelle Silva Nunes¹⁶, Daniela Vianna Pachito^{5,17}, Cássia Garcia Moraes Pagano¹, Patrícia do Carmo Silva Parreira⁸, Rachel Riera^{5,18}, Amilton Silva Júnior¹⁹, Bruno de Melo Tavares¹⁹, Alexandre Prehn Zavascki^{20,21}, Regis Goulart Rosa¹, Felipe Dal-Pizzol^{22,23}

1. Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre (RS), Brasil.
2. Instituto para Avaliação de Tecnologia em Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.
3. Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University - Hamilton, Canadá.
4. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.
5. Hospital Sírio-Libanês - São Paulo (SP), Brasil.
6. Disciplina de Emergências Clínicas, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
7. Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás - Goiânia (GO), Brasil.
8. Centro Internacional de Pesquisa, Hospital Alemão Oswaldo Cruz - São Paulo (SP), Brasil.
9. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.
10. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - Brasília (DF), Brasil.
11. Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo (SP), Brasil.
12. Sociedade Brasileira de Infectologia - São Paulo (SP), Brasil.
13. Universidade Federal do Paraná - Curitiba (PR), Brasil.
14. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.
15. Serviço de Pneumologia e Cirurgia Torácica, Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre (RS), Brasil.
16. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - Brasília (DF), Brasil.
17. Fundação Getúlio Vargas - São Paulo (SP), Brasil.
18. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
19. Hospital Alemão Oswaldo Cruz - São Paulo (SP), Brasil.
20. Serviço de Infectologia e Controle de Infecção, Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre (RS), Brasil.
21. Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.
22. Laboratório de Fisiopatologia Experimental, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense - Criciúma (SC), Brasil.
23. Serviço de Medicina Intensiva, Hospital São José - Criciúma (SC), Brasil.

Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

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

RESUMO

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

Métodos: Um grupo de 27 especialistas e metodologistas integraram a força-tarefa formada pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), pela Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Foram realizadas revisões sistemáticas rápidas, atualizadas até 28 de abril de 2020. A qualidade das evidências e a elaboração das recomendações seguiram o sistema GRADE. As recomendações foram elaboradas nos dias 5, 8 e 13 de maio de 2020.

Resultados: Foram geradas 11 recomendações, embasadas em evidência de nível baixo ou muito baixo.

Não há indicação para uso de rotina de hidroxiquina, cloroquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, corticosteroides ou tocilizumabe no tratamento da COVID-19. Heparina deve ser utilizada em doses profiláticas no paciente hospitalizado, mas não deve ser realizada anticoagulação na ausência de indicação clínica específica. Antibacterianos e oseltamivir devem ser considerados somente nos pacientes em suspeita de coinfeção bacteriana ou por influenza, respectivamente.

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

Descritores: Infecções por coronavírus/tratamento farmacológico; COVID-19; Betacoronavirus; SARS-CoV-2; GRADE; Diretrizes; Brasil

INTRODUÇÃO

No início de dezembro de 2019, os primeiros casos de uma pneumonia de origem desconhecida foram descritos na cidade de Wuhan, na China.

Conflitos de interesse: Nenhum.

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

Submetido em 15 de maio de 2020

Aceito em 18 de maio de 2020

Autor correspondente:

Maicon Falavigna

Núcleo de Apoio à Pesquisa, Hospital Moinhos de Vento

Rua Ramiro Barcelos, 630/916

CEP: 90035-001 - Porto Alegre (RS), Brasil

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

Editor responsável: Thiago Costa Lisboa

Estudos demonstraram que tratava-se de um novo coronavírus, posteriormente denominado coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2).^(1,2) A infecção causada por SARS-Cov-2, denominada doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) é uma nova doença infecciosa do trato respiratório e foi reconhecida como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O espectro clínico da doença pode variar desde pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos, até quadros de insuficiência respiratória aguda grave, com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e evolução para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Nesse contexto, a mortalidade pode variar de 26% a 86%.^(3,4) No Brasil, o primeiro relato de COVID-19 aconteceu em 25 de fevereiro, em um paciente que retornou ao país após viagem à Itália. Em 21 de maio de 2020, o Brasil já contabilizava 291.579 casos registrados, com 18.859 óbitos.⁽⁵⁾

No cenário de uma pandemia, grande parte das ações e intervenções é empírica e baseada em achados em geral apenas derivados de experimentos *in vitro*, experiências pessoais anedóticas e estudos observacionais pequenos sem metodologia adequada. Há uma incessante e, muitas vezes, descoordenada busca por um tratamento, e drogas cuja efetividade é duvidosa são rapidamente apregoadas como potencialmente salvadoras e passam a fazer parte de protocolos de tratamento globalmente. O processo médico de decisão clínica, que usualmente é guiado por uma abordagem racional, baseada em evidência, torna-se claramente emocional. Embora isso possa ser compreensível, do ponto de vista humanitário e social, em um contexto de pandemia, tal processo pode levar ao excesso de tratamento secundário ao uso sem indicação, com consequentes riscos de eventos adversos.⁽⁶⁻⁸⁾ Em contextos como os atuais, a elaboração de diretrizes é claramente útil, para guiar os profissionais de saúde em tomada de decisão baseada nas melhores evidências disponíveis.

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

MÉTODOS

A presente diretriz foi elaborada utilizando o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para avaliação das evidências e desenvolvimento das recomendações.⁽⁹⁾ Foi utilizada abordagem em acordo com o *checklist* da *Guidelines International Network* e da *McMaster University* (GIN/McMaster), para desenvolvimento de recomendações rápidas.⁽¹⁰⁾ O público-alvo são médicos prescritores no contexto público ou privado, em ambiente ambulatorial ou hospitalar (incluindo unidades de emergência e terapia intensiva).

Grupo de desenvolvimento da diretriz

O grupo foi composto por 27 membros, incluindo médicos especialistas em infectologia, medicina interna, pneumologia e terapia intensiva, além de farmacêuticos, epidemiologistas e especialistas em saúde pública.

O painel de recomendações, composto por membros votantes, foi formado por 13 membros, com os demais consistindo em metodologistas da diretriz (cinco membros) e pesquisadores responsáveis pelas revisões sistemáticas da literatura (nove membros). Os membros foram indicados pelas sociedades de especialistas ou pelos metodologistas do grupo, de forma a gerar representatividade e equilibrar competências técnicas.

Foram coletados dados referentes a potenciais conflitos de interesse, utilizando o formulário padronizado da OMS. Membros com conflito de interesse financeiro direto em relação a alguma das intervenções avaliadas não tiveram direito a voto para as questões relacionadas. A lista de participantes, sua função na diretriz e a declaração de conflitos de interesse são apresentadas no apêndice 1.

Questões de pesquisa

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

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

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

Busca e síntese da evidência

As buscas foram realizadas no MEDLINE (via PubMed®), na Cochrane CENTRAL e no Embase e também em bases de literatura cinzenta, entre 22 e 30 de abril de 2020. Foram ainda feitas buscas adicionalmente em repositórios de artigos pré-publicação, como OpenGrey (<http://www.opengrey.eu>), meDrxiv (<https://www.medrxiv.org>) e Biorxiv (www.biorxiv.org); esses artigos foram considerados nas análises, mesmo não tendo sido submetidos ao processo de revisão por pares.

As estratégias de busca estão apresentadas no apêndice 2. Evidências adicionais, que surgiram durante o andamento do processo e foram identificadas pelos membros do grupo, foram consideradas nas discussões, ainda que não constassem na busca inicialmente desenvolvida.

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

Tendo em conta o número limitado de estudos publicados até o momento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, seguindo a hierarquia das evidências: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos quase-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos de coorte, estudos caso-controle, séries e estudos de casos. A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos trabalhos incluídos foi realizada utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo: AMSTAR-2 para revisões sistemáticas com e sem metanálise;⁽¹³⁾ tabela de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados;⁽¹⁴⁾ ROBINS-I para ensaios clínicos não randomizados ou quase-randomizados;⁽¹⁵⁾ ROBINS-I ou Newcastle-Ottawa para estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte);^(15,16) ferramenta da série de casos do Instituto Joanna Briggs para estudos clínicos fase 1 ou fase 2 sem grupo comparador direto e séries de casos⁽¹⁷⁾ e ferramenta de estudos transversais do Instituto Joanna Briggs para estudos transversais.⁽¹⁸⁾

Avaliação da certeza da evidência e desenvolvimento de recomendações

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

Conforme essa metodologia, as recomendações podem ser fortes ou fracas (condicionais), a favor ou contra a intervenção. A implicação da força da recomendação é apresentada na tabela 2.

Os dados provenientes das revisões sistemáticas de cada questão PICO foram compilados em perfis de evidências e apresentados ao painel de especialistas.⁽²⁰⁻²⁴⁾

Para o desenvolvimento de recomendações, consideraram-se benefícios, riscos, qualidade da evidência, custos e viabilidade de implementação. As recomendações foram acordadas por meio de teleconferências realizadas nos dias 5 de maio, 8 de maio e 13 de maio de 2020.

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

População de interesse

A população-alvo das recomendações são pacientes com diagnóstico ou com suspeita clínica de infecção pelo SARS-CoV-2. Por suspeita clínica entende-se que, com base na epidemiologia, na história clínica, em sinais e sintomas e

em exames complementares, a COVID-19 é a hipótese diagnóstica mais provável. Informações a respeito do diagnóstico podem ser obtidas em outros documentos.⁽²⁵⁻²⁷⁾

A gravidade da doença foi classificada em cinco categorias, em linha com o utilizado pela diretriz de tratamento da COVID-19 no *National Institutes of Health* (NIH) (Tabela 3).⁽²⁸⁾ Para a classificação da síndrome de angústia respiratória aguda (SARA), adotaram-se os critérios de Berlim, apresentados na tabela 4.

RESULTADOS

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

Tabela 1 - Níveis de Evidência, conforme sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)

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

Fonte: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.⁽¹⁹⁾

Tabela 2 - Força da recomendação, conforme sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)

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

Fonte: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.⁽¹⁹⁾

Tabela 3 - Classificação de gravidade da COVID-19

Classificação	Descrição
Infecção assintomática ou pré-sintomática	Teste positivo para SARS-CoV-2, sem apresentar sintomas
Doença leve	Presença de quaisquer sinais ou sintomas (por exemplo: febre, tosse, fadiga, dor muscular e cefaleia), mas não apresenta dispneia ou exame de imagem anormal
Doença moderada	Evidência de doença do trato respiratório inferior (por avaliação clínica ou exame de imagem) e possui SaO ₂ > 93% em ar ambiente
Doença grave	Presença de um dos seguintes fatores: <ul style="list-style-type: none"> - Frequência respiratória > 30 movimentos por minuto - SpO₂ ≤ 93% em ar ambiente - PaO₂/FiO₂ < 300 - Infiltrado pulmonar > 50%
Doença crítica	Presença de falência respiratória, choque séptico, e/ou disfunção de múltiplos órgãos

SARS-CoV-2 - síndrome respiratória aguda grave 2; SpO₂ - saturação de oxigênio; PaO₂/FiO₂ - pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio.

Fonte: adaptado de National Institutes of Health. Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19). COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2020 May 18]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.⁽²⁸⁾

Tabela 4 - Classificação da síndrome de angústia respiratória aguda

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

PaO₂/FiO₂ - pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio; PEEP - pressão expiratória positiva final; CPAP - pressão positiva contínua nas vias aéreas; EPAP - pressão positiva expiratória nas vias aéreas.

Fonte: adaptado de Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica 2013. São Paulo: AMIB; 2013. [citado 2020 Abr 19]. Disponível em https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2018/junho/15/Diretrizes_Brasileiras_de_Ventilacao_Mecanica_2013_AMIB_SBPT_Arquivo_Eletronico_Oficial.pdf.⁽⁷⁹⁾

Tabela 5 - Resumo das recomendações

Recomendação 1: sugerimos não utilizar hidroxicloroquina ou cloroquina de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, Nível de Evidência baixo)
Recomendação 2: sugerimos não utilizar a combinação de hidroxicloroquina ou cloroquina e azitromicina de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, Nível de Evidência muito baixo)
Recomendação 3: recomendamos não utilizar oseltamivir no tratamento da COVID-19 em pacientes sem suspeita de infecção por influenza (recomendação forte, Nível de Evidência muito baixo)
Recomendação 4: sugerimos utilizar tratamento empírico com oseltamivir na suspeita de síndrome respiratória aguda grave ou em síndrome gripal com fatores de risco para complicações, na qual não se possa descartar o diagnóstico de influenza (recomendação fraca, Nível de Evidência muito baixo)
Recomendação 5: sugerimos não utilizar lopinavir/ritonavir de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, Nível de Evidência baixo)
Recomendação 6: sugerimos não utilizar glicocorticosteroides de rotina em pacientes com COVID-19 (recomendação fraca, Nível de Evidência muito baixo)
Recomendação 7: sugerimos não utilizar tocilizumabe de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, Nível de Evidência muito baixo)
Recomendação 8: recomendamos utilizar profilaxia para tromboembolismo venoso de rotina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, Nível de Evidência muito baixo)
Recomendação 9: sugerimos não utilizar heparinas em dose terapêutica de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, Nível de Evidência muito baixo)
Recomendação 10: sugerimos não utilizar antibacterianos profilático em pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19 (recomendação fraca, Nível de Evidência muito baixo)
Recomendação 11: recomendamos utilizar antibacterianos em pacientes com COVID-19, com suspeita de coinfeção bacteriana (recomendação não graduada)

Aminoquinolinas (hidroxicloroquina e cloroquina)

Recomendação 1 - sugerimos não utilizar hidroxicloroquina ou cloroquina de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, Nível de Evidência baixo).

Resumo da evidência: na revisão sistemática, foram identificados três estudos clínicos comparados com dados disponíveis sobre os efeitos da hidroxicloroquina (HCQ) para COVID-19: dois ensaios clínicos randomizados abertos^(29,30) em população de pacientes com doença leve a moderada e um estudo de coorte.⁽³¹⁾ Não identificamos estudos avaliando a cloroquina (CQ) comparada à ausência do tratamento com essa droga. Dados combinados dos dois ensaios clínicos não mostraram melhora clínico-radiológica (risco relativo - RR = 0,61; intervalo de confiança de 95% - IC95% 0,26 - 1,43) ou melhores taxas de negatização viral em 7 dias (RR = 2,00; IC95% 0,02 - 20,00),^(29,31) contudo um dos estudos, em sua versão pré-publicação, demonstrou maior proporção de melhora clínica com o uso de HCQ em análise de

dados brutos (80,6% versus 54,8%; p = 0,0476).⁽³⁰⁾ Mortalidade e necessidade de ventilação mecânica, consideradas desfechos clinicamente relevantes, foram avaliadas em estudos observacional com 364 pacientes,⁽³²⁾ que encontrou maior mortalidade com o uso de HCQ (HCQ: 27,8%; HCQ + azitromicina: 22,1%; tratamento padrão: 11,4%), permanecendo associação significativa na análise ajustada para *propensity score* quando comparando HCQ ao tratamento padrão (*hazard ratio* - HR = 2,61; IC95% 1,10 - 6,17).⁽³²⁾ Estudo de coorte com 1.376 pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave foi identificado posteriormente à data da revisão. Nesse estudo, não houve associação entre o uso de HCQ e morte ou necessidade de ventilação mecânica invasiva (HR = 1,04; IC95% 0,82 - 1,32).⁽³³⁾ Esse estudo foi considerado na análise da evidência e, por consistir em estudo observacional bem delineado, com ajustamento para confundidores e adequado tamanho de amostra, elevou a confiança da ausência de benefício de muito baixo para baixo.

A associação do uso de HCQ com arritmias é conhecida. Estudo observacional mostrou que 7 dos 37 (19%) pacientes que receberam HCQ em monoterapia desenvolveram intervalo QT \geq 500ms.⁽³⁴⁾ Ainda, em ensaio clínico randomizado comparando pacientes em uso de altas doses (1.200mg de CQ por 10 dias; dose total 12g) *versus* dosagem mais baixa (900mg no primeiro dia, seguidos por 450mg ao dia, por 4 dias; dose total de 2,7g), observou-se taxa de mortalidade geral de 13,5% (IC95% 6,9 - 23,0%) com a alta dose (nesse estudo, havia cointervenção de ceftriaxona e azitromicina em ambos os grupos), sugerindo potencial gradiente dose-resposta.⁽³⁵⁾

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

Aminoquinolinas (hidroxicloroquina e cloroquina) em associação com azitromicina

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

Resumo da evidência: não foram identificados estudos clínicos avaliando azitromicina em monoterapia. A adição de azitromicina ao regime de HCQ foi avaliada em apenas um estudo, que mostrou maior negatificação viral no grupo utilizando a combinação (HQ + azitromicina 100%, n = 6/6 *versus* HQ 57%, n = 8/14; negatificação em 6 dias).⁽³⁶⁾ Em relação à comparação HCQ + azitromicina *versus* tratamento padrão, não foram identificados ensaios clínicos randomizados. Negatificação viral foi avaliada em quatro estudos, com três de um mesmo grupo de pesquisa demonstrando negatificação viral acima de 90% com 5 a 10 dias de tratamento;⁽³⁶⁻³⁸⁾ em contraste, em um estudo com dez pacientes tratados com HCQ + azitromicina, houve negatificação em apenas 2 (20%).⁽³⁹⁾ No total, seis estudos avaliaram mortalidade, ocorrendo 35 mortes em 1.342 pacientes.^(35,37-41)

Em relação a eventos adversos cardiovasculares, oito estudos foram identificados. Cinco estudos observaram prolongamento do intervalo QT em alguns pacientes na associação de HCQ/CQ com azitromicina.^(35,39,40,42,43) Análise retrospectiva com 130 mil pacientes com artrite reumatoide mostrou risco de morte cardiovascular maior com HCQ + AZ do que com HCQ + amoxicilina (HR = 2,19; IC95% 1,22 - 3,94; desfecho em 30 dias).⁽⁴⁴⁾ A mesma análise também mostrou aumento no risco de angina (HR = 1,15; IC95% 1,05 - 1,26) e de insuficiência cardíaca (HR = 1,22; IC95% 1,02 - 1,45). Em estudo não comparado com 1.061 pacientes em uso de HCQ + azitromicina, não foi observada toxicidade cardíaca em nenhum paciente.⁽³⁸⁾

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

Oseltamivir

Recomendação 3 - recomendamos não utilizar oseltamivir no tratamento da COVID-19, em pacientes sem suspeita de infecção por influenza (**recomendação forte, Nível de Evidência muito baixo**).

Recomendação 4 - sugerimos utilizar tratamento empírico com oseltamivir em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SARS) ou em síndrome gripal com fatores de risco para complicações, nas quais não se possa descartar o diagnóstico de influenza (**recomendação fraca, Nível de Evidência muito baixo**).

Resumo da evidência: nenhum ensaio clínico randomizado avaliando a efetividade de oseltamivir em pacientes com COVID-19 foi identificado. Estudo de coorte com 504 pacientes hospitalizados por COVID-19 avaliou o uso de oseltamivir, lopinavir/ritonavir e umifenovir.⁽⁴⁵⁾

A taxa de mortalidade no grupo que utilizou oseltamivir (n = 66) foi de 12,2% *versus* 16,2% no grupo que não utilizou (razão de chance – RC = 0,71; IC95% 0,28 - 1,59). Também não houve diferença em relação à redução do tamanho da lesão pulmonar por tomografia computadorizada de tórax (41,2% *versus* 43,3%). O estudo apresenta limitações metodológicas importantes, como falta de randomização, representatividade da amostra e falta de controle para confundidores.

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

Contudo, o oseltamivir pode ser considerado na suspeita de infecção por influenza, por pacientes com SARS ou com síndrome gripal na presença de fatores de risco para complicações da influenza (doenças crônicas, imunossupressão, idade \geq 65 anos e gestantes).⁽⁴⁶⁾ A dose usual em adultos com função renal adequada é de 75mg, duas vezes ao dia, por 5 dias.^(25,47) A suspeita de influenza deve levar em conta sinais e sintomas do paciente, achados radiológicos, assim como a epidemiologia local. A suspeita permanece mesmo em indivíduos com histórico de imunização, uma vez que a efetividade da vacina raramente é superior a 80%.^(48,49) Na possibilidade de testagem para o influenza, o oseltamivir pode ser interrompido caso o teste seja negativo, desde que o teste possua sensibilidade adequada para influenza A sazonal, B e H1N1. A decisão sobre o uso do oseltamivir foi feita com base nas indicações para seu uso fora do contexto da pandemia da COVID-19, não havendo informações adequadas de como a infecção pelo influenza se comporta no cenário epidêmico do SARS-CoV-2.⁽⁴⁶⁾ Na existência de protocolos locais bem desenvolvidos, adequados à epidemiologia local, sugerimos utilizá-los.

Lopinavir/ritonavir

Recomendação 5 - sugerimos não utilizar lopinavir/ritonavir de rotina no tratamento da COVID-19 (**recomendação fraca, Nível de Evidência baixo**).

Resumo da evidência - dois ensaios clínicos randomizados avaliaram o uso de lopinavir/ritonavir em pacientes com a COVID-19.^(50,51) Um dos estudos avaliou 99 pacientes no grupo lopinavir/ritonavir e cem no grupo de terapia padrão. Pacientes em uso de medicação tiveram menor mortalidade, mas sem atingir diferença estatisticamente significativa (19,2% *versus* 25%; mortalidade em 28 dias) e nem melhora clínica significativa em 14 dias (45,5% com medicação *versus* 30% sem medicação; $p < 0,05$); houve redução no tempo

de melhora clínica em 1 dia (mediana: 15 dias *versus* 16 dias; HR = 1,39; IC95% 1,00 - 1,91; Análise de Intenção de Tratar modificada, excluindo três pacientes com mortalidade precoce).⁽⁵⁰⁾ Outro ensaio clínico randomizado incluiu 21 pacientes no grupo lopinavir/ritonavir e sete no grupo controle, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos para desfechos como febre, taxa de alívio de tosse, taxa de deterioração do estado clínico e melhora em tomografia de tórax.⁽⁵¹⁾ Em ambos os estudos, não houve diferença na negatificação viral. Efeitos adversos observados incluíram anorexia, náusea, desconforto abdominal ou diarreia, gastrite aguda e perda de apetite, e a taxa de descontinuação com lopinavir/ritonavir foi de 13,8%.⁽⁵¹⁾

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

Glicocorticosteroides

Recomendação 6 - sugerimos não utilizar glicocorticoesteroides de rotina em pacientes com COVID-19 (**recomendação fraca, Nível de Evidência muito baixo**).

Resumo da evidência: não foram encontrados ensaios clínicos avaliando especificamente o uso em pacientes com COVID-19. Quatro estudos observacionais relataram que o uso de corticoides durante a hospitalização está associado a aumento de mortalidade; esses estudos combinavam população de pacientes hospitalizados, mas com heterogeneidade na manifestação clínica.⁽⁵²⁻⁵⁵⁾ Um estudo, contudo, sugere que o uso de metilprednisolona reduz o risco de morte em pacientes com SARA (HR = 0,38; IC95% 0,20 - 0,72).⁽⁵⁶⁾ Há variabilidade dos resultados no desfecho melhora de quadro respiratório de pacientes internados.^(57,58) Limitações dos estudos incluem ausência de randomização e grupo controle, variabilidade nas doses utilizadas, amostras pequenas e análises retrospectivas dos dados.

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

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

Algumas evidências apontam para potencial benefício no paciente com SARA moderada a grave fora do contexto da infecção viral.⁽⁶⁰⁾ Seu uso pode ser considerado em casos selecionados, com SARA moderada a grave, sem suspeita de infecção bacteriana não controlada, após 10 a 14 dias do início dos sintomas da COVID-19. As doses utilizadas nos estudos variaram de 10mg - 20mg de dexametasona e de 40mg - 120mg de metilprednisolona por dia, por 5 - 10 dias. Seu uso preferencial deve ser realizado mediante protocolos de pesquisa clínica.

Pacientes com outras indicações para o uso de corticosteroides (por exemplo: asma e doença pulmonar obstrutiva crônica - DPOC exacerbadas) devem utilizá-los de acordo com indicação clínica, avaliando os demais riscos e benefícios, diante de infecção pela COVID-19.

Tocilizumabe (anti-interleucina 6)

Recomendação 7 - sugerimos não utilizar tocilizumabe de rotina no tratamento da COVID-19 (**recomendação fraca, Nível de Evidência muito baixo**).

Resumo da evidência: nenhum estudo comparado foi encontrado avaliando a efetividade do tocilizumabe no paciente com COVID-19, sendo identificadas apenas duas séries de casos. Uma série de caso incluiu 21 pacientes, todos com alterações na tomografia de tórax, sendo 20 com suporte ventilatório (45% com oxigênio de alto fluxo, 35% com cânula nasal, 5% com máscara de oxigênio, 5% em ventilação mecânica não invasiva e 10% em ventilação mecânica invasiva). Em 5 dias, 75% diminuíram a necessidade de suporte ventilatório; não foram observadas mortes durante o acompanhamento.⁽⁶¹⁾ Em outra série de casos, foram incluídos 15 pacientes, sendo dois em estado moderado, seis em estado grave e sete em estado muito grave. Dos 15 pacientes, três morreram, dois agravaram a doença, nove estabilizaram clinicamente e um teve melhora clínica.

A interleucina 6 (IL-6) sérica diminuiu em dez pacientes após o uso de tocilizumabe; o aumento de IL-6 foi observado nos cinco pacientes que falharam o tratamento, todos inicialmente em estado muito grave.⁽⁶²⁾

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

Heparinas

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

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

Resumo da evidência: foram identificadas duas coortes retrospectivas.^(63,64) Uma avaliou 449 pacientes hospitalizados por COVID-19 graves ou críticos, dos quais 99 receberam heparina por, pelo menos, 7 dias (94 enoxaparina 40 - 60mg por dia e 5 heparina não fracionada 10.000 - 15.000UI/dia) e 350 controles (sem uso de anticoagulantes ou receberam heparina por menos de 7 dias). Nesse estudo, a mortalidade foi semelhante em 28 dias (heparina 30,3% *versus* controle 29,7%). Em subgrupo com *International Society on Thrombosis and Haemostasis - Sepsis-Induced Coagulopathy score* (ISTH SIC) ≥ 4 (obtido por um dos seguintes fatores: plaquetas < 100.000 , Razão Normalizada Internacional - INR $> 1,4$ ou *score Sequential Organ Failure Assessment* - SOFA ≥ 2), a mortalidade no grupo heparina foi inferior (40% *versus* 64,2%; $p = 0,029$; $n = 97$). Maior efetividade também foi observada em pacientes com dímeros D elevados, com redução de mortalidade significativa no grupo com dímero D maior ou igual a seis vezes o limite superior de normalidade (32,8% *versus* 52,4%; $p = 0,017$).⁽⁶⁴⁾

Em estudo avaliando 42 pacientes, todos em uso de imunossupressor ou glicocorticoesteroides, com COVID-19 grave a moderada, com 21 recebendo heparina de baixo peso molecular (13 enoxaparina 40mg ao dia, 2 enoxaparina 20mg ao dia, 4 nadroparina 4.100UI ao dia e 2 heparina de baixo peso molecular sódica 5.000UI ao dia, mediana de 11 dias) e 21 controles, houve redução significativa da dosagem de dímero D e de IL-6 e aumento de linfócitos, e não houve diferença no tempo de internação hospitalar.⁽⁶⁵⁾

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

Pacientes com COVID-19 parecem possuir risco aumentado de eventos tromboembólicos, e a equipe assistencial deve atentar para o desenvolvimento de sinais e sintomas. Pacientes hospitalizados por COVID-19 devem receber profilaxia de tromboembolismo conforme estratificação de risco, de acordo com protocolos hospitalares locais. Contudo, pode-se estender o uso doses profiláticas para todos os pacientes com COVID-19, uma vez que alguns pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 parecem apresentar estado de hipercoagulabilidade, sendo observada alta taxa de eventos tromboembólicos em estudos clínicos observacionais e *post mortem*.^(66,67) Pode ser utilizada, por exemplo, a enoxaparina 40 a 60mg SC uma vez ao dia ou a heparina não fracionada 5.000UI SC duas a três vezes dia. Apesar da evidência para a profilaxia farmacológica no contexto da COVID-19 ser limitada, a intervenção é de baixo custo e bem tolerada, com potencial de evitar eventos de elevada importância clínica. Heparina não deve ser utilizada no caso de contraindicações (por exemplo: alto risco de sangramento, sangramento ativo e plaquetopenia grave);⁽⁶⁸⁾ a heparina de baixo peso molecular deve ser utilizada com cautela em pacientes com disfunção renal.

Antibacterianos

Recomendação 10 - sugerimos não utilizar antibacterianos profiláticos em pacientes com suspeita ou diagnóstico da COVID-19 (**recomendação fraca, Nível de Evidência muito baixo**).

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

Resumo da evidência: não foi encontrado ensaio clínico randomizado que avaliasse a efetividade dos antibacterianos empíricos no paciente com COVID-19 sem evidência de infecção bacteriana. Dessa maneira, até o presente momento, não há dados clínicos suficientes que demonstrem benefícios ou riscos na utilização da antibacterianos no paciente com COVID-19 sem evidência de infecção bacteriana. Não avaliamos evidências para o tratamento de infecções bacterianas.

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

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

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

DISCUSSÃO

Durante epidemias, quando não há tratamentos clínicos com efetividade consolidada, há tendência ao uso de medicamentos baseado em resultados de estudos pré-clínicos, ou tendo por base estudos observacionais com limitações importantes.⁽⁶⁹⁾ Experiências de outras epidemias demonstraram que essas intervenções podem possuir benefício bastante inferior ao esperado, como no caso do oseltamivir durante a epidemia de influenza A (H1N1) em 2009.^(60,70) Na epidemia do vírus ebola em 2014, foram testadas diversas intervenções, incluindo CQ, HCQ, favipiravir, imunobiológicos e plasma convalescente, nenhum tendo sua efetividade ou segurança comprovada.⁽⁷¹⁾

Tabela 6 - Sumário das recomendações e de seus julgamentos

Intervenção	Benefício	Risco	Custo*	Acesso	Evidência [†]	Recomendação
Tratamento farmacológico da COVID-19						
Hidroxicloroquina (ou cloroquina)	Pequeno ou negligenciável	Importante	Baixo	Boa [‡]	Baixa	Contra o uso de rotina (fraca)
Hidroxicloroquina (ou cloroquina) + azitromicina	Pequeno ou negligenciável	Importante	Baixo	Boa [‡]	Muito baixa	Contra o uso de rotina (fraca)
Lopinavir/ritonavir	Pequeno ou negligenciável	Moderado	Baixo	Limitada [§]	Baixa	Contra o uso de rotina (fraca)
Osetamivir	Pequeno ou negligenciável	Pequeno ou negligenciável	Baixo	Boa [‡]	Muito baixa	Contra o uso (forte)
Tocilizumabe	Pequeno ou negligenciável	Moderado	Elevado	Limitada [§]	Muito baixa	Contra o uso de rotina (fraca)
Glicocorticosteroides	Pequeno ou negligenciável	Importante	Baixo	Boa [‡]	Muito baixa	Contra o uso de rotina (fraca)
Heparina em doses de anticoagulação	Pequeno ou negligenciável	Importante	Moderado	Boa [‡]	Muito baixa	Contra o uso de rotina (fraca)
Condições associadas à COVID-19						
Osetamivir (suspeita de influenza em quadros graves ou fatores de risco)	Moderado	Pequeno ou negligenciável	Baixo	Boa [‡]	Muito baixa	A favor do uso (fraca)
Heparina em doses de profilaxia (hospitalizados)	Moderado	Pequeno ou negligenciável	Baixo	Boa [‡]	Muito baixa	A favor do uso (forte)
Antibacterianos (profilático)	Pequeno ou negligenciável	Pequeno ou negligenciável	Baixo	Boa [‡]	Muito baixa	Contra o uso (fraca)
Antibacterianos (suspeita de infecção bacteriana)	Importante	Pequeno ou negligenciável	Baixo	Boa [‡]	Não avaliada	A favor do uso

*Avaliação qualitativa, considerando sistema público e saúde suplementar, com base em preços aferidos pelo Painel de Preços do Ministério da Economia, Banco de Preços em Saúde, tabela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos e preços habituais praticados em mercado; [†] evidência avaliada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE); [‡] boa disponibilidade no contexto brasileiro; [§] disponibilidade limitada no contexto brasileiro, seja do insumo, seja de profissionais com experiência em seu uso.

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

Diversas outras intervenções vêm sendo propostas, como o remdesivir, betainterferona, ivermectina, nitazoxanida, plasma convalescente, umifenovir, entre outros.⁽⁷²⁻⁷⁷⁾ A presente diretriz optou por priorizar as intervenções que suscitam as maiores dúvidas na prática clínica, no contexto brasileiro, no momento de seu desenvolvimento. Digno de nota, a atual velocidade de geração de conhecimento na COVID-19 torna as recomendações potencialmente desatualizadas em um curto período de tempo. Uma vez que a maioria das intervenções é baseada em evidências procedentes de pequenos estudos observacionais ou de intervenção, entendemos que o surgimento de ensaios

clínicos bem delineados, com tamanho de amostra adequado, possui grande potencial de modificar as recomendações aqui apresentadas. É fundamental que o leitor desta diretriz tenha esse entendimento, sendo essa a principal limitação do documento.

Faz-se necessário também o entendimento de que uma diretriz clínica consiste em direcionamentos para a prática clínica, não sendo necessariamente aplicáveis a todos os pacientes. A escassez de evidências com adequada qualidade metodológica impossibilita que recomendações mais categóricas sejam realizadas; salientamos que parcela importante dos estudos analisados foram publicadas preliminarmente em bases pré-publicação, sem avaliação de um corpo editorial e revisão por pares. Assim, neste documento, apresentamos as ações sugeridas, que devem ser contextualizadas com fatores como perfil clínico do paciente, comorbidades existentes e risco de desenvolver eventos adversos, além de experiência de uso da equipe assistente das intervenções propostas, preferências do paciente, estrutura de serviços disponível, assim como custos e recursos disponíveis. Sobre a questão de custos, em termos de saúde pública, é importante salientar que, em um cenário de epidemia, a alocação de recursos deve ser priorizada para intervenções com maior certeza de benefício, como o caso de Equipamentos de Proteção Individual e de intervenções para o suporte ventilatório dos pacientes.

Assim, podem ser vistos até como questionáveis os investimentos médico-assistenciais em terapias farmacológicas à luz do conhecimento atualmente disponível da COVID-19. Por outro lado, deve ser estimulado o tratamento de pacientes mediante protocolos de pesquisa de estudos com delineamento adequado e potencial para dar respostas à sociedade.

Com este documento, esperamos nortear as práticas clínicas dentro do contexto nacional, reduzindo a variabilidade nas condutas tomadas. Além da evidência disponível na literatura científica, as recomendações levaram em consideração aspectos pertinentes para a realidade brasileira, como, por exemplo, a disponibilidade dos medicamentos no contexto nacional (seja por fins regulatórios ou de acesso), a aceitabilidade das intervenções por parte da população e dos profissionais de saúde e os custos associados à sua utilização.

Adicionalmente, o presente documento possui a maioria de suas recomendações, até o momento, alinhadas com condutas terapêuticas preconizadas pela OMS.⁽²⁷⁾ O presente documento consiste em um posicionamento conjunto de três sociedades médicas, considerando a necessidade do desenvolvimento de recomendações de forma abrangente e da contextualização de diferentes especialidades diante das fragilidades das evidências disponíveis, o qual possa ser aplicável tanto a médicos no sistema público de saúde quanto na saúde suplementar.

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

ABSTRACT

Introduction: Different therapies are currently used, considered, or proposed for the treatment of COVID-19; for many of those therapies, no appropriate assessment of effectiveness and safety was performed. This document aims to provide scientifically available evidence-based information in a transparent interpretation, to subsidize decisions related to the pharmacological therapy of COVID-19 in Brazil.

Methods: A group of 27 experts and methodologists integrated a task-force formed by professionals from the Brazilian Association of Intensive Care Medicine (*Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB*), the Brazilian Society of Infectious Diseases (*Sociedade Brasileira de Infectologia - SBI*) and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiologia (*Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - SBPT*). Rapid systematic reviews, updated on April 28, 2020, were conducted. The assessment of the quality of evidence and the development of recommendations followed the GRADE system. The recommendations were written on May 5, 8, and 13, 2020.

Results: Eleven recommendations were issued based on low or very-low level evidence. We do not recommend the routine use of hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, lopinavir/ritonavir, corticosteroids, or tocilizumab for the treatment of COVID-19. Prophylactic heparin should be used in hospitalized patients, however, no anticoagulation should be provided for patients without a specific clinical indication. Antibiotics and oseltamivir should only be considered for patients with suspected bacterial or influenza coinfection, respectively.

Conclusion: So far no pharmacological intervention was proven effective and safe to warrant its use in the routine treatment of COVID-19 patients; therefore such patients should ideally be treated in the context of clinical trials. The recommendations herein provided will be revised continuously aiming to capture newly generated evidence.

Descritores: Coronavirus infections/drug therapy; COVID-19; SARS-CoV-2; Betacoronavirus; GRADE; Guidelines; Brazil

REFERÊNCIAS

- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W, China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;e206775. Online ahead of print.
- Brasil. Ministério da Saúde. Covid 19. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde [internet]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>.
- Kalil AC. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*. 2020 Mar 24. Online ahead of print.
- Rennard SI, Kalil AC, Casaburi R. Chicken soup in the time of COVID. *Chest*. 2020 May 6;S0012-3692(20)30870-9. Online ahead of print.

8. Zagury-Orly I, Schwartzstein RM. Covid-19 - a reminder to reason. *N Engl J Med*. 2020 Apr 28. Online ahead of print.
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-6.
10. Morgan RL, Florez I, Falavigna M, Kowalski S, Akl EA, Thayer KA, et al. Development of rapid guidelines: 3. GIN-McMaster Guideline Development Checklist extension for rapid recommendations. *Health Res Policy Syst*. 2018;16(1):63.
11. Schünemann HJ, Moja L. Reviews: Rapid! Rapid! Rapid! ...and systematic. *Syst Rev*. 2015;4(1):4.
12. Tricco AC, Langlois EV, Straus SE; Alliance for Health Policy and Systems Research & World Health Organization. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/258698>.
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
14. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.0, 2019. (updated July 2019). Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>
15. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
16. Wells GA, Shea B, O'Connell, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [internet]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
17. The Joanna Briggs Institute. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews. Checklist for Case Series. Available from: https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf
18. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sftcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, editors. *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*. The Joanna Briggs Institute. 2017. p. 269. Available from: <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>
19. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
20. Colpani V, Stein C, Pagano CG, Gräf DD, Matuoka JY, Medeiros FC, et al. Corticoides para infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19). Revisão sistemática rápida. [citado 2020 Mai 15]. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/18/corticoides-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19-revisao-sistemica-rapida/>.
21. Pacheco RL, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. Hidroxicloroquina e cloroquina para COVID-19. Revisão sistemática rápida. [citado 2020 Mai 18]. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/25/rapid-review-hidroxicloroquina-covid19/>.
22. Riera R, Bagattini AM, Pachito DV, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, et al. Heparinas para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). Revisão sistemática rápida. [citado 2020 Mai 18]. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/02/heparinas-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19-revisao-sistemica-rapida2/>.
23. Stein C, Falavigna M, Pagano CG, Gräf DD, Matuoka JY, Oliveira Jr HA, et al. Associação hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina para Covid-19. Revisão sistemática rápida. [citado 2020 Mai 18]. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/18/associacao-hidroxicloroquina-cloroquina-e-azitromicina-para-covid-19-revisao-sistemica-rapida/>.
24. Stein C, Falavigna M, Pagano CG, Gräf DD, Matuoka JY, Oliveira Jr HA, et al. Antibioticoterapia para Covid-19 sem evidência de infecção bacteriana. Revisão sistemática rápida. [citado 2020 Mai 18]. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/13/antibioticoterapia-para-covid-19-sem-evidencia-de-infeccao-bacteriana-revisao-sistemica-rapida/>.
25. Infectious Diseases Society of America Guidelines (IDSA). Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19. [cited 2020 May 18]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-diagnostics/>.
26. Brasil. Ministério da Saúde. In: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. [citado 2020 Mai 14]. Disponível em: https://coronavirus.ceara.gov.br/wp-content/uploads/2020/04/diretrizes-para-diagnostico-e-tratamento-da-covid_19.pdf
27. World Health Organization. Clinical care for severe acute respiratory infection: toolkit. COVID-19 adaptation. Geneva: World Health Organization; 2020.
28. National Institutes of Health. Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19). COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2020 May 18]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
29. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49(2):215-9. Chinese.
30. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open-label, randomized, controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849.
31. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020:2020.03.22.20040758.
32. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv*. 2020:2020.04.16.20065920.
33. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7. Online ahead of print.
34. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 may 1. Online ahead of print.
35. Borba MG, Val FF, Sampaio VS, Alexandre MA, Melo GC, Brito M, Mourão MP, Brito-Sousa JD, Baía-da-Silva D, Guerra MV, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AA, Pacheco AG, Santos JD Jr, Naveca FG, Xavier MS, Siqueira AM, Schwarzbold A, Croda J, Nogueira ML, Romero GA, Bassat Q, Fontes CJ, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Lacerda MV; CloroCovid-19 Team. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e208857.
36. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. Online ahead of print.
37. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101663.
38. Million M, Lagier JC, Gautret P, Fournier PE, Amrane S, Hocquart M, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis*. 2020 May 5:101738. Online ahead of print.

39. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):384.
40. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Cohen RB, Barbhैया C, et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *medRxiv.* 2020:2020.04.02.20047050.
41. Columbia University Kidney Transplant Program. Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Apr 21;ASN.2020030375. Online ahead of print.
42. Chang D, Saleh M, Gabriels J, Ismail H, Goldner B, Willner J, et al. Inpatient use of ambulatory telemetry monitors for COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and/or azithromycin. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 18:S0735-1097(20)35009-9. Online ahead of print.
43. Ramireddy A, Chugh HS, Reinier K, Ebinger J, Park E, Thompson M, et al. Experience with hydroxychloroquine and azithromycin in the COVID-19 pandemic: implications for QT interval monitoring. *MedRxiv.* 2020:2020.04.22.20075671.
44. Lane JC, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MT, Alghoul H, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. *medRxiv.* 2020:2020.04.08.20054551.
45. Liu Q, Fang X, Tian L, Chen X, Chung U, Wang K, et al. The effect of arbidol hydrochloride on reducing mortality of Covid-19 patients: a retrospective study of real world data from three hospitals in Wuhan. *medRxiv.* 2020:2020.04.11.20056523.
46. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* 2019;68(6):e1-e47.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de tratamento de Influenza 2017. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
48. Dawood FS, Chung JR, Kim SS, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jackson ML, et al. Interim Estimates of 2019-20 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness - United States, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(7):177-82.
49. Lewnard JA, Cobey S. Immune history and influenza vaccine effectiveness. *Vaccines (Basel).* 2018;6(2):28.
50. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99.
51. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv.* 2020:2020.03.19.20038984.
52. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Apr 12:S0091-6749(20)30495-4. Online ahead of print.
53. Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Yan F, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):241.
54. Shang J, Du R, Lu Q, Wu J, Xu S, Ke Z, et al. The treatment and outcomes of patients with COVID-19 in Hubei, China: a multi-centered, retrospective, observational study. (2/26/2020). Available from: <https://ssrn.com/abstract=3546060>
55. Wang D, Wang J, Jiang Q, Yang J, Li J, Gao C, et al. No clear benefit to the use of corticosteroid as treatment in adult patients with coronavirus disease 2019 : a retrospective cohort study. *medRxiv.* 2020:2020.04.21.20066258.
56. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 13:e200994. Online ahead of print.
57. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
58. Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):18.
59. Li H, Chen C, Hu F, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia.* 2020 May 5:1-9. Online ahead of print.
60. Villar J, Ferrando C, Martinez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, Aguilar G, Alba F, González-Higueras E, Conesa LA, Martín-Rodríguez C, Díaz-Domínguez FJ, Serna-Grande P, Rivas R, Ferreres J, Belda J, Capilla L, Tallet A, Añón JM, Fernández RL, González-Martín JM; dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267-76.
61. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(20):10970-5.
62. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol.* 2020; Apr 6. Online ahead of print.
63. Shi X, Lu Y, Li R, Tang Y, Shi N, Song F, et al. Evaluation of antiviral therapies for coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in Shanghai, China. *J Med Virol.* 2020 Apr 16. Online ahead of print.
64. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9.
65. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai F, Zeng F, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *medRxiv.* 2020:2020.03.28.20046144.
66. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi R, Pellegrinelli A, Zeerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *medRxiv.* 2020:2020.04.19.20054262.
67. Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, Arbous MS, Gommers DA, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Apr 10:S0049-3848(20)30120-1. Online ahead of print.
68. Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, Dentali F, Francis CW, Garcia DA, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. *Blood Adv.* 2019;3(23):3898-944.
69. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. 2020. [cited 2020 May 18]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
70. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2015;385(9979):1729-37.
71. Kalil AC. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA.* 2020 Mar 24. Online ahead of print.
72. Zhu Z, Lu Z, Xu T, Chen C, Yang G, Zha T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect.* 2020 Apr 10;S0163-4453(20)30188-2. Online ahead of print.
73. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(17):9490-6.
74. Kelleni MT. Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: a suggested new protocol for COVID-19 early management. *Pharmacol Res.* 2020 Apr 30;157:104874. Online ahead of print.
75. 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):1569-78.

76. Hung IF, Lung KC, Tso E, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 May 8;S0140-6736(20)31042-4. Online ahead of print.
77. Patel A. Usefulness of ivermectin in COVID-19 illness. [cited 2020 Apr 19]. Available from: <https://ssrn.com/abstract=3580524>.
78. Akl EA, Meerpohl JJ, Elliott J, Kahale LA, Schünemann HJ; Living Systematic Review Network. Living systematic reviews: 4. Living guideline recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2017;91:47-53.
79. Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica 2013. São Paulo: AMIB; 2013. [citado 2020 Abr 19]. Disponível em https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2018/junho/15/Diretrizes_Brasileiras_de_Ventilacao_Mecanica_2013_AMIB_SBPT_Arquivo_Eletronico_Oficial.pdf.

Apêndice 1 - Potenciais conflitos de interesses dos participantes da diretriz

Data: 5 de maio de 2020

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

Participante	Potencial conflito de interesse	Participação
Alexandre Zavascki	Relacionados à diretriz: membro do comitê diretivo dos estudos COALIZÃO (não remunerado), avaliando hidroxilcloroquina, azitromicina, corticoesteroides e tocilizumabe, financiado pelo Ministério da Saúde, EMS e hospitais filantrópicos Não relacionados à diretriz: recebeu financiamento de pesquisa da Pfizer	Painelista
Amilton Silva Júnior	Não há conflitos de interesse	Painelista
Angela Bagattini*	Não há conflitos de interesse	Revisão sistemática
Bruno Tavares	Não há conflitos de interesse	Painelista
Cassia Garcia Moraes Pagano*	Não há conflitos de interesse	Revisão sistemática
Cinara Stein*	Não há conflitos de interesse	Metodologista da diretriz Revisão sistemática
Clovis Cunha	Não relacionados à diretriz: Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI)	Painelista
Daniela Pachito	Não há conflitos de interesse	Revisão sistemática
Débora Graf*	Não há conflitos de interesse	Revisão sistemática
Felipe Dal Pizzol	Não relacionados à diretriz: Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)	Painelista
Flávia Medeiros*	Não há conflitos de interesse	Revisão sistemática
Gabriela Brito*	Não há conflitos de interesse	Revisão sistemática
Haliton Oliveira Júnior*	Relacionados à diretriz: fornecimento de medicação pela EMS para pesquisa sobre hidroxilcloroquina (pesquisador no estudo COALIZÃO 5)	Metodologista Revisão sistemática
José Chatkin	Não relacionados à diretriz: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)	Painelista
Jessica Matuoka	Não há conflitos de interesse	Revisão sistemática
Lays Marra*	Não há conflitos de interesse	Revisão sistemática
Leandro Fritscher	Não relacionados à diretriz: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)	Painelista
Luciano Azevedo	Relacionados à diretriz: membro do comitê diretivo dos estudos COALIZÃO (não remunerado), avaliando hidroxilcloroquina, azitromicina, corticoesteroides e tocilizumabe, financiado pelo Ministério da Saúde, EMS e hospitais filantrópicos Não relacionados à diretriz: recebeu financiamento de pesquisa da Aché Indústria Farmacêutica	Painelista
Maicon Falavigna*	Relacionados à diretriz: membro do comitê diretivo dos estudos COALIZÃO (não remunerado), avaliando hidroxilcloroquina, azitromicina, corticoesteroides e tocilizumabe, financiado pelo Ministério da Saúde, EMS e hospitais filantrópicos. Membro do GRADE Working Group Não relacionados à diretriz: sócio da empresa de consultoria HTAnalyze, tendo executado e recebido honorários de projetos com Roche, PTC Therapeutics, Sanofi, Boehringer e AbbVie. Sócio da empresa de teleconsultoria em saúde INOVA Medical	Metodologista da diretriz Revisão sistemática Coordenador
Marcelo Gazzana	Relacionados à diretriz: membro do comitê diretivo dos estudos COALIZÃO (não remunerado), avaliando hidroxilcloroquina, azitromicina, corticoesteroides e tocilizumabe, financiado pelo Ministério da Saúde, EMS e hospitais filantrópicos.	Painelista
Michele Nunes	Não relacionados à diretriz: Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)	Painelista
Mirian Dalben	Relacionados à diretriz: pesquisadora principal do estudo Solidarity (não remunerado)	Painelista
Patrícia Parreira*	Não há conflitos de interesse	Revisão sistemática
Rachel Riera*	Não há conflitos de interesse	Metodologista da diretriz Revisão sistemática
Regis Rosa	Relacionados à diretriz: membro do comitê diretivo dos estudos COALIZÃO (não remunerado), avaliando hidroxilcloroquina, azitromicina, corticoesteroides e tocilizumabe, financiado pelo Ministério da Saúde, EMS e hospitais filantrópicos.	Painelista
Sergio Cimerman	Relacionados à diretriz: fornecimento de medicação para pesquisa sobre nitazoxanida Não relacionados à diretriz: recebeu financiamento da Merck, AbbVie, United Medical, Janssen, Pfizer, Novartis, Dr Reddy's, Roche, Farmoquímica, Apsen, Amgen Não relacionados à diretriz: Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI)	Painelista
Verônica Colpani*	Não há conflitos de interesse	Metodologista da diretriz Revisão sistemática

* Participantes não possuíam poder de voto.

Participação nos painéis de recomendações

Participante*	Painel de 5 maio de 2020	Painel de 8 de maio de 2020	Painel de 13 de maio de 2020
Alexandre Zavascki	X	X	X
Amilton Silva Júnior	-	X	X
Angela Bagattini	-	-	X
Bruno Tavares	X	X	X
Cassia Pagano	X	-	X
Cinara Stein	X	X	X
Clovis Cunha	X	X	X
Daniela Pachito	-	-	-
Débora Graf	X	-	X
Felipe Dal Pizzol	X	-	X
Flávia Medeiros	-	-	X
Gabriela Brito	-	-	-
Haliton Oliveira Júnior	X	X	X
Jessica Matuoka	-	-	X
José Chatkin	-	-	-
Lays Pires Marra	-	-	-
Leandro Fritscher	X	X	X
Luciano Azevedo	X	-	-
Maicon Falavigna	X	X	X
Marcelo Gazzana	X	X	X
Michele Nunes	X	X	X
Mirian Dalben	X	X	
Patrícia Parreira	-	-	X
Rachel Riera	X	X	X
Regis Rosa	X	X	X
Sergio Cimerman	X	X	X
Verônica Colpani	X	X	X

*Todos os participantes revisaram e contribuíram com a redação da diretriz e aprovaram o documento final. A reunião do dia 5 de maio de 2020 teve duração de 3 horas e incluiu a discussão das questões sobre hidroxiclороquina/cloroquina, tocilizumabe e ritonavir/lopinavir e dos critérios da gravidade da doença. A reunião do dia 8 de maio de 2020 teve duração de 2 horas e meia e incluiu a discussão das questões sobre glicocorticóides, hidroxiclороquina/cloroquina associada à azitromicina, osetamivir e antibioticoterapia. A reunião do dia 13 de maio de 2020 teve duração de 1 hora e meia e incluiu a discussão da questão sobre heparina e redação do texto.

Apêndice 2 - Estratégias de busca das revisões sistemática

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

Data da busca: 24 de abril de 2020

Base de dados	Estratégia de busca
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees</p> <p>#2 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Antimalarials] explode all trees</p> <p>#7 (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxiclороquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine) OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-quinolinyl)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric OR Plaquenil</p> <p>#8 #4 OR #5 OR #6 OR #7</p> <p>#9 #3 AND #8</p>

Embase	<p>#1 'coronavirinae' OR 'coronavirinae'/exp OR coronavirinae OR 'corona virus'/exp OR 'corona virus' OR 'coronavirus'/exp OR coronavirus OR 'covid-19' OR covid OR 'sars-cov-2' OR coronaviruses OR deltacoronavirus OR deltacoronaviruses OR 'munia coronavirus hku13' OR 'coronavirus hku15' OR 'coronavirus, rabbit' OR 'rabbit coronavirus' OR 'coronaviruses, rabbit' OR 'rabbit coronaviruses' OR 'bulbul coronavirus hku11' OR 'thrush coronavirus hku12'</p> <p>#2 'hydroxychloroquine' OR 'hydroxychloroquine'/exp OR hydroxychloroquine OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline'/exp OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline' OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline diphosphate'/exp OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline diphosphate' OR 'chloroquinol'/exp OR chloroquinol OR 'ercoquin'/exp OR ercoquin OR 'hydrochloroquine'/exp OR hydrochloroquine OR 'hydrochloroquine'/exp OR hydrochloroquine OR 'oxychloroquine'/exp OR oxychloroquine OR 'quensyl'/exp OR quensyl OR 'sn 8137'/exp OR 'sn 8137' OR oxychlorochin OR hydroxychlorochin OR plaquenil OR 'hydroxychloroquine sulfate' OR 'hydroxychloroquine sulfate (1:1) salt' OR hidroxicloroquina OR hydroxychloroquinum OR oxichlorochine OR oxichloroquine OR 'chloroquine' OR 'chloroquine'/exp OR chloroquine OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin diphosphate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin diphosphate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chloroquinoline' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline diphosphate' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline' OR 'a-cq' OR amokin OR amokine OR anoclor OR aralan OR aralen OR 'aralen hydrochloride' OR 'aralen phosphate' OR aralene OR arechin OR arechine OR arequine OR arthrochin OR arthrochine OR arthroquine OR artrichin OR artrichine OR artriquine OR avloclor OR avoclor OR bemaphata OR bemaphate OR bemasulph OR bipiquin OR cadiquin OR chemochin OR chemochine OR chingamine OR chingaminum OR chloraquine OR chlorochin OR chlorochine OR chlorofoz OR chloroquin OR 'chloroquin phosphate' OR 'chloroquine diphosphate' OR 'chloroquine disulfate' OR 'chloroquine disulfate' OR 'chloroquine hydrochloride' OR 'chloroquine phosphate' OR 'chloroquine streuli' OR 'chloroquine sulfate' OR 'chloroquine sulphate' OR chloroquinesulphate OR 'chloroquini diphosphas' OR 'chloroquinum diphosphoricum' OR chlorquin OR chlorquine OR choloquine OR 'choroquine sulfate' OR 'choroquine sulphate' OR cidanchin OR 'clo-kit junior' OR clorichina OR clorichine OR cloriquine OR cloroquina OR delagil OR delagyl OR dichinalex OR diclokin OR diquinalex OR diroquine OR emquin OR genocin OR gontochin OR gontochine OR gontoquine OR heliopar OR imagon OR iroquine OR klorokin OR klorokine OR klorokinofosfat OR lagaquin OR malaquin OR malarex OR malarivon OR malaviron OR maliaquine OR maquine OR mesylith OR mexaquin OR mirquin OR nivachine OR nivaquin OR nivaquine OR 'nivaquine (b)' OR 'nivaquine b' OR 'nivaquine dp' OR 'nivaquine forte' OR 'p roquine' OR quinachlor OR quingamine OR repal OR resochen OR resocheme OR resochein OR 'resochein junior' OR resoquina OR resoquine OR resoquinon OR reumachlor OR roquine OR 'rp 3377' OR rp3377 OR sanoquin OR sanoquine OR silbesan OR siragan OR sirajan OR 'sn 7618' OR sn7618 OR solprina OR solprine OR tresochin OR tresochine OR tresoquine OR trochin OR trochine OR troquine OR 'w 7618' OR w7618 OR 'win 244' OR win244 OR 'antimalarial agent'/exp OR 'antimalarial agent' OR 'anti malaria drug'/exp OR 'anti malaria drug' OR 'antimalaria agent'/exp OR 'antimalaria agent' OR 'antimalaria drug'/exp OR 'antimalaria drug' OR 'antimalaria drug, synthetic'/exp OR 'antimalaria drug, synthetic' OR 'antimalarial'/exp OR antimalarial OR 'antimalarial drug'/exp OR 'antimalarial drug' OR 'antimalarials'/exp OR antimalarials OR 'antipaludean agent'/exp OR 'antipaludean agent' OR 'antiplasmodic agent'/exp OR 'antiplasmodic agent' OR 'synthetic antimalaria agent'/exp OR 'synthetic antimalaria agent'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>
LILACS	<p>#1 MH:"Coronavirus" OR MH: B04.820.504.540.150\$ OR (Coronavirus) OR "COVID-19" OR (COVID) OR (SARS-CoV-2) OR (Deltacoronavirus) OR (Coronaviruses)</p> <p>#2 MH:"Hydroxychloroquine" OR MH:"Hidroxicloroquina" OR MH:D03.633.100.810.050.180.350\$ OR (Hydroxychloroquine) OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychlorochin) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Plaquenil) OR (Oxichloroquina) OR MH:"Cloroquina" OR MH:"Chloroquine" OR MH:D03.633.100.810.050.180\$ OR (Cloroquina) OR (Chloroquine) OR (Aralen) OR (Arechine) OR (Arequin) OR (Chingamin) OR (Chlorochin) OR (Chloroquine Sulfate) OR (Chloroquine Sulphate) OR (Khingamin) OR (Nivaquine) OR (Sulfate, Chloroquine) OR (Sulphate, Chloroquine) OR MH:"Antimaláricos" OR MH:"Antimalarials" OR MH:D27.505.954.122.250.100.085\$ OR (Antimaláricos) OR (Antimalarials) OR (Agents, Antimalarial) OR (Anti Malarials) OR (Anti-Malarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 in [Lilacs]</p>
MEDLINE	<p>#1 "Coronavirus"[Mesh] OR "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"</p>
(via PubMed®)	<p>#2 "Hydroxychloroquine"[Mesh] OR (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine) OR "Chloroquine"[Mesh] OR Chlorochin OR Cloroquina OR Chloroquine OR Chloroquine OR "Antimalarials"[Mesh] OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-quinolinyl)-N1, N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric</p> <p>#3 #1 AND #2</p>
OpenGrey	#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)
ClinicalTrials.gov	<p>#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)</p> <p>#2 Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Chloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial</p> <p>#3 #1 AND #2</p>
WHO-ICTRP*	<p>#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)</p> <p>#2 Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Chloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial</p> <p>#3 #1 AND #2</p>

* A busca foi realizada em 19 de março de 2020 e não pôde ser atualizada pelo fato de a base estar indisponível.

Pergunta 2 - Hidroxicloroquina/cloroquina associada à azitromicina comparada a não utilizar em paciente com infecção por COVID-19

Data da busca: 28 de abril de 2020

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

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

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

Data da busca: 27 de abril de 2020

Mesma estratégia de busca da pergunta 4.

Pergunta 4 - Lopinavir associado a ritonavir comparado a cuidados padrão em paciente com infecção por COVID-19

Data da busca: 27 de abril de 2020

Base de dados	Estratégia de busca
Medline (via Pubmed®)	<p>#1 (("Anti-Retroviral Agents"[Mesh] OR anti-retroviral agent OR antiretroviral agent OR "Anti-Retroviral Agents" [Pharmacological Action] OR "CCR5 Receptor Antagonists"[Mesh] OR CCR5 Receptor Antagonists OR "HIV Fusion Inhibitors"[Mesh] OR fusion inhibitor OR "HIV Integrase Inhibitors"[Mesh] OR HIV Integrase Inhibitors OR "HIV Protease Inhibitors"[Mesh] OR Protease Inhibitors OR "Lopinavir"[Mesh] OR "lopinavir-ritonavir drug combination" [Supplementary Concept] OR "Ritonavir"[Mesh] OR "favipiravir" [Supplementary Concept] OR lopinavir OR ritonavir OR favipiravir OR "Antiviral Agents"[Mesh] OR "Oseltamivir"[Mesh] OR antiviral OR antiviral agent OR oseltamivir)</p> <p>#2 ((novel coronavirus OR covid-19 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sarscov 2))</p> <p>#3 #1 AND #2</p>
Embase	<p>#1 ('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2') AND [embase]/lim</p> <p>#2 ('antiretrovirus agent'/exp OR 'antiretrovirus agent' OR 'antiretroviral agent' OR 'anti-retroviral agent'/exp OR 'anti-retroviral agent' OR 'chemokine receptor ccr5 antagonist'/exp OR 'chemokine receptor ccr5 antagonist' OR 'ccr5 receptor antagonists'/exp OR 'ccr5 receptor antagonists' OR 'human immunodeficiency virus fusion inhibitor'/exp OR 'human immunodeficiency virus fusion inhibitor' OR 'hiv fusion inhibitors'/exp OR 'hiv fusion inhibitors' OR 'hiv integrase inhibitors'/exp OR 'hiv integrase inhibitors' OR 'integrase inhibitor'/exp OR 'integrase inhibitor' OR 'hiv protease inhibitors'/exp OR 'hiv protease inhibitors' OR 'human immunodeficiency virus proteinase inhibitor'/exp OR 'human immunodeficiency virus proteinase inhibitor' OR 'lopinavir'/exp OR 'lopinavir' OR 'lopinavir plus ritonavir'/exp OR 'lopinavir plus ritonavir' OR 'ritonavir'/exp OR 'ritonavir' OR 'favipiravir'/exp OR 'favipiravir' OR 'antivirus agent'/exp OR 'antiviral' OR 'oseltamivir'/exp OR 'oseltamivir' OR 'antiviral agent' OR 'antivirus agent') AND [embase]/lim</p> <p>#3 #1 AND #2</p>

Cochrane Library	#1 severe acute respiratory syndrome coronavirus OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 OR SARS-CoV-2 OR SARS CoV 2 OR SARS-CoV 2 OR coronavirus disease 2019 OR COVID 19 OR COVID 19 OR nCoV 2019 in All Text #2 (antiretroviral agent OR Anti Retroviral Agents OR HIV Fusion Inhibitors OR fusion inhibitor OR HIV Integrase Inhibitors OR HIV Protease Inhibitors OR Protease Inhibitors OR Lopinavir OR lopinavir-ritonavir drug combination OR lopinavir ritonavir OR Ritonavir OR favipiravir OR Osetamivir) in All Text - (Word variations have been searched) #3 #1 AND #2
meDrxiv	#1 (SARS CoV 2 OR COVID-19) #2 (antiretroviral agente OR Anti-Retroviral Agents OR HIV Fusion Inhibitors OR Protease Inhibitors) #3 #1 AND #2
OpenGrey	#1 (covid-19 OR SARS-CoV2 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus) #2 (antiretroviral agents OR Anti Retroviral Agents OR HIV Fusion Inhibitors OR fusion inhibitor OR HIV Integrase Inhibitors OR HIV Protease Inhibitors OR Protease Inhibitors) #3 #1 AND #2
ClinicalTrials.gov	covid-19 OR sars-cov-2 OR sars-cov OR novel coronavirus

Pergunta 5 - Corticoides comparados a não utilizar em paciente com infecção por COVID-19

Data da busca: 27 de abril de 2020

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

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

Data da busca: 22 de abril de 2020

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

Pergunta 7 - Heparinas comparadas a não utilizar em paciente com infecção por COVID-19

Data da busca: 30 de abril de 2020

Base de dados	Estratégia de busca
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees #2 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" #3 #1 OR #2 #4 Review or Trials
Embase	#1 'coronaviridae'/exp OR 'coronavirus' OR 'coronaviridae' OR 'covid-19' OR covid OR coronavirus OR 'sars cov 2' OR coronaviruses OR deltagoronavirus OR deltagoronaviruses OR 'munia coronavirus hku13' OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR 'bulbul coronavirus hku11' OR 'thrush coronavirus hku12' #2 'anticoagulant agent'/exp OR anticoagulants OR anticoagulant OR (Anticoagulation Agents) OR (Agents, Anticoagulation) OR (Anticoagulant Agents) OR (Agents, Anticoagulant) OR (Anticoagulant Drugs) OR (Drugs, Anticoagulant) OR (Indirect Thrombin Inhibitors) OR (Inhibitors, Indirect Thrombin) OR (Thrombin Inhibitors, Indirect) #3 'heparin'/exp OR heparin OR (Unfractionated Heparin) OR (Heparin, Unfractionated) OR (Heparinic Acid) OR Liquaemin OR (Sodium Heparin) OR (Heparin, Sodium) OR (Heparin Sodium) OR (alpha-Heparin) OR (alpha Heparin) #4 'low molecular weight heparin'/exp OR (Heparin, Low-Molecular-Weight) OR (Heparin, Low Molecular Weight) OR 'lmwh' OR (Low Molecular Weight Heparin) OR (Low-Molecular-Weight Heparin) #5 'enoxaparin'/exp OR enoxaparin OR enoxaparine OR 'pk-10,169' OR 'pk 10,169' OR 'pk10,169' OR 'pk-10169' OR 'pk 10169' OR 'pk10169' OR 'emt-967' OR 'emt 967' OR 'emt967' OR lovenox OR clexane OR 'emt-966' OR 'emt 966' OR 'emt966' #6 #2 OR #3 OR #4 OR #5 #7 #1 AND #6 #8 #7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
meDxiv	"Heparin OR enoxaparin OR anticoagulant OR anticoagulants" (Abstract or Title)
MEDLINE (via PubMed®)	#1 "Coronavirus"[Mesh] OR "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" #2 "Anticoagulants"[Mesh] OR Anticoagulants OR Anticoagulant OR (Anticoagulation Agents) OR (Agents, Anticoagulation) OR (Anticoagulant Agents) OR (Agents, Anticoagulant) OR (Anticoagulant Drugs) OR (Drugs, Anticoagulant) OR (Indirect Thrombin Inhibitors) OR (Inhibitors, Indirect Thrombin) OR (Thrombin Inhibitors, Indirect) #3 "Heparin"[Mesh] OR Heparin OR (Unfractionated Heparin) OR (Heparin, Unfractionated) OR (Heparinic Acid) OR Liquaemin OR (Sodium Heparin) OR (Heparin, Sodium) OR (Heparin Sodium) OR (alpha-Heparin) OR (alpha Heparin) #4 "Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh] OR (Heparin, Low-Molecular-Weight) OR (Heparin, Low Molecular Weight) OR "LMWH" OR (Low Molecular Weight Heparin) OR (Low-Molecular-Weight Heparin) #5 "Enoxaparin"[Mesh] OR Enoxaparin OR Enoxaparine OR "PK-10,169" OR "PK 10,169" OR "PK10,169" OR "PK-10169" OR "PK 10169" OR "PK10169" OR "EMT-967" OR "EMT 967" OR "EMT967" OR Lovenox OR Clexane OR "EMT-966" OR "EMT 966" OR "EMT966" #6 "Nadroparin"[Mesh] OR Nadroparin OR "Nadroparin Calcium" OR "Calcium, Nadroparin" OR Fraxiparin OR Fraxiparine #7 "Dalteparin"[Mesh] OR Tedelparin OR "Dalteparin Sodium" OR "Sodium, Dalteparin" OR Fragmin OR Fragmine #8 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9 #1 AND #8

OpenGrey	#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR "SARS-CoV-2" OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "SARS CoV 2"
ClinicalTrials.gov	#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) #2 (Anticoagulants) OR Heparin OR (Heparin, Low-Molecular-Weight) OR (Enoxaparin) #3 #1 AND #2
WHO Trial Registry Network COVID-19	#1 (Anticoagulants) OR (Anticoagulant) #2 Heparin #3 (Heparin, Low-Molecular-Weight) OR Enoxaparin #4 #3 OR #2 OR #1

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

Data da busca: 27 de abril de 2020

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

Apêndice 3 - Avaliação da certeza da evidência, de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)

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

Bibliografia: Chen et al., 2020⁽¹⁾; Chen et al., 2020⁽²⁾; Tang et al., 2020⁽³⁾; Gautret et al., 2020⁽⁴⁾; Mercurio et al., 2020⁽⁵⁾; Geleris et al., 2020⁽⁶⁾

Número dos estudos	Avaliação da certeza			Número de pacientes		Efeito		Certeza	Importância				
	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência de evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Cloroquina e/ou hidroxicloroquina convencional	Tratamento convencional			Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)		
1	Ensaio clínico randomizados	Muito grave*	Não grave	Grave [†]	Nenhum	Os autores não relataram mortes nos dois grupos aos 14 dias de acompanhamento		⊕○○○	Muito baixa	Crítico			
Tempo até a intubação ou morte (seguimento: mediana de 22,5 dias)													
1	Estudo observacional	Grave [‡]	Não grave	Grave [§]		262/811 (32,3%)	84/565 (14,9%)	HR = 1,00 (0,76 para 1,32)	0 menos por 1 (de 66 menos para 79 mais)	⊕⊕○○	Baixa	Crítico	
Eventos adversos - quaisquer (seguimento: média de 14 dias)													
3	Ensaio clínico randomizados	Muito grave [†]	Não grave	Grave	Nenhum	Chen et al., 2020 : houve três eventos adversos menores no grupo controle (aumento da creatinina, anemia e elevação do aspartato aminotransferase) e quatro eventos adversos menores no grupo hidroxicloroquina (diarreia: 2; interrupção do tratamento devido à deterioração do estado clínico: 1; e elevação do aspartato aminotransferase: 1) Chen et al., 2020 : dois eventos adversos menores no grupo hidroxicloroquina: rash cutâneo (1) e cefaleia (1) Tang et al., 2020 : 30% dos participantes no grupo hidroxicloroquina apresentaram eventos adversos e 8,8% no grupo controle. Evento adverso mais comum foi diarreia (10%)					⊕○○○	Muito baixa	Crítico
Desfecho laboratorial: negatificação de detecção viral (PCR)													
2	Ensaio clínico randomizados	Muito grave [†]	Não grave	Grave ^{††}	Nenhum	51/90 (56,7%)	54/90 (60,0%)	RR 0,94 (0,78 para 1,13)	36 menos por 1.000 (de 132 menos para 78 mais)	⊕⊕○○	Muito baixa	Importante	
Desfecho laboratorial: tempo para negatificação de detecção viral (PCR) (seguimento: média de 7 dias)													
2	Ensaio clínico randomizados	Muito grave [†]	Não grave	Grave ^{††}	Nenhum	Chen et al., 2020 : não foram relatados dados suficientes para análises. Duração média de infecção no grupo hidroxicloroquina foi de 4 dias (primeiro quartil = 1; terceiro quartil = 9) versus 2 dias (primeiro quartil = 1; terceiro quartil = 4) no grupo controle Tang et al., 2020 : hidroxicloroquina: mediana 8 dias. Controle: mediana 7 dias (HR = 0,846; IC95% 0,58 - 1,23; p = 0,341).					⊕⊕○○	Muito baixa	Importante
Eventos adversos: prolongamento QT													
1	Estudo observacional	Grave ^{††}	Não grave	Grave ^{§§}	Nenhum	7/37 pacientes (19%) dos pacientes que receberam hidroxicloroquina (monoterapia) desenvolveram intervalo QT ≥ 500 milissegundos. Três pacientes (3%) tiveram mudança em QTc ≥ 60 milissegundos (Mercurio et al., 2020 ^{§§})					⊕⊕○○	Muito baixa	Crítico

IC95% - intervalo de confiança de 95%; PCR - reação da cadeia da polimerase; HR - hazard ratio. * Desfecho duro, não influenciado pelo delineamento aberto do estudo. Para eventos adversos, devemos considerar o alto risco de viés de desempenho. Risco pouco claro de viés de detecção e seleção; † Estudo pequeno, nenhum evento foi observado nos dois grupos; †† risco de viés grave relacionado à seleção dos participantes e classificação das intervenções; ††† intervalo de confiança amplo; †††† alto risco de viés de desempenho. Risco pouco claro de viés de detecção e seleção; ††††† pequeno tamanho amostral (92 pacientes), poucos eventos; †††††† estudo clínico não randomizado também incluído nesta revisão (Gautret, 2020^{||}) relatou taxa de negatificação de carga viral de 70% do grupo hidroxicloroquina versus 12,5% no grupo controle (p = 0,001, após 6 dias); ** pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo, incluindo benefício e malefício importante; ††† estudo não randomizado, não há comparador, mas assume-se que a taxa de prolongamento QT na ausência de tratamento tenha sido baixa; ††† estudo com n pequeno.

Pergunta 2 - Hidroxicloroquina/cloroquina associada à azitromicina comparada a não utilizar em paciente com infecção por COVID-19

Bibliografia: Borba et al., 2020⁽⁷⁾; Million et al., 2020⁽⁸⁾; Lane et al., 2020⁽⁹⁾; Gautret et al., 2020⁽¹⁰⁾; Molina et al., 2020⁽¹¹⁾; Chorin et al., 2020⁽¹²⁾; Columbia University Kidney Transplant Program, 2020⁽¹³⁾; Gabriels et al., 2020⁽¹⁴⁾; Ramireddy et al., 2020⁽¹⁵⁾; Chang et al., 2020⁽¹⁶⁾; Gautret et al., 2020⁽⁴⁾

Número dos estudos	Descrição do estudo	Avaliação da certeza			Número de pacientes		Efeito Absoluto (IC95%)	Certeza	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Negativação de detecção viral (PCR)									
3	Estudo observacional	Grave*	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Million et al., 2020 ⁽⁸⁾ : dos 1.061 pacientes avaliados, após 10 dias de tratamento com hidroxicloroquina + azitromicina, a persistência do derramamento viral foi observada em 47 pacientes (4,4%) Gautret et al., 2020 ⁽⁴⁾ : o grupo hidroxicloroquina + azitromicina teve 100% de pacientes negativados (n = 6/6) em comparação ao grupo hidroxicloroquina 57,1% (n = 8/14) Gautret et al., 2020 ⁽¹⁰⁾ : dos 80 pacientes, após o tratamento hidroxicloroquina + azitromicina, observou-se queda rápida da carga viral nasofaríngea, com 83% de negativos no sétimo dia e 93% no oitavo dia [†]	⊕○○○ Muito baixa	Importante
Mortalidade cardiovascular									
1	Estudo observacional	Não grave	Grave [‡]	Grave [‡]	Não grave	Forte associação	Lane et al., 2020 ⁽⁹⁾ : análise retrospectiva com 130 mil pacientes com artrite reumatoide mostrou risco de morte cardiovascular 119% maior em 30 dias (HR = 2,19; 1,22 - 3,94) com a hidroxicloroquina + azitromicina em comparação com hidroxicloroquina + azitromicina + amoxicilina	⊕⊕○○ Baixa	Crítico
Mortalidade por todas as causas									
6	Estudo observacional	Grave [§]	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Efeito combinado de seis estudos observacionais (Million et al., 2020 ⁽⁸⁾ , Gautret et al., 2020 ⁽¹⁰⁾ , Molina et al., 2020 ⁽¹¹⁾ , Chorin et al., 2020 ⁽¹²⁾ , Columbia University Kidney Transplant Program, 2020 ⁽¹³⁾ , Borba et al., 2020 ⁽⁷⁾) mostrou 35 mortes em um total de 1.342 pacientes incluídos	⊕○○○ Muito baixa	Crítico
Morbidade cardiovascular (arritmias, fibrilação atrial, alongamento QTc e insuficiência cardíaca)									
6	Estudo observacional	Não grave	Grave*	Grave*	Não grave	Forte associação	Lane et al., 2020 ⁽⁹⁾ : análise retrospectiva com 130 mil pacientes com artrite reumatoide mostrou aumento no risco de angina (HR = 1,15; IC95% 1,05-1,26) e insuficiência cardíaca (HR = 1,22; IC95% 1,02-1,45) com associação de hidroxicloroquina + azitromicina Million et al., 2020 ⁽⁸⁾ : dos 1.061 pacientes utilizando hidroxicloroquina + azitromicina, nenhum apresentou toxicidade cardíaca Borba et al., 2020 ⁽⁷⁾ : 11/73 pacientes tratados com alta e baixa doses de cloroquina + ceftriaxona + azitromicina apresentaram intervalo QTc > 500ms Chorin et al., 2020 ⁽¹²⁾ : dos 84 pacientes tratados utilizando hidroxicloroquina + azitromicina, 30% dos pacientes apresentaram aumento de QTc em mais de 40ms. Em 11% dos pacientes, o QTc aumentou para > 500ms Chang 2020 ⁽¹⁶⁾ : ao longo de 295 pacientes-dia, houve 28 alertas urgentes para 18 (15,4%) pacientes. A fibrilação atrial com resposta ventricular rápida foi a mais comum (15, 53,6%). Houve cinco (17,9%) alertas para QTc > 500ms Ramireddy et al., 2020 ⁽¹⁵⁾ : dos 98 pacientes incluídos no estudo, 61 pacientes fizeram uso de hidroxicloroquina + azitromicina. As alterações no QTc foram mais altas com a combinação dos dois fármacos, porém não significativas, quando comparadas com o grupo de pacientes que receberam só azitromicina (n=27) [†]	⊕⊕○○ Muito baixa	Crítico

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

Bibliografia: Liu et al., 2020⁽¹⁷⁾

Número dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Avaliação da certeza				Número de pacientes			Efeito		Certeza	Importância
			Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Oseltamivir	Não utilizar	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)			
Melhora radiológica													
1	Estudo observacional	Grave*	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	Oseltamivir (55 pacientes)	Não uso (271 pacientes)	41,18%	versus 43,34%	⊕○○○	Muito baixa	Importante
Mortalidade													
1	Estudo observacional	Grave*	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	8/66 (12,1%)	84/516 (16,3%)	RC = 0,713 (0,282 para 1,589)	41 menos por 1.000 (de 111 menos para 73 mais)	⊕○○○	Muito baixa	Crítico

IC95% - intervalo de confiança de 95%; RC - razão de chance. * Alto risco de viés devido a: seleção, comparabilidade, verificação da exposição, controle de confundidores e aferição dos desfechos.

Pergunta 5 - Corticoides comparados a não utilizar em paciente com infecção por COVID-19

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

Bibliografia: Zhou et al., 2020⁽²⁵⁾; Wu et al., 2020⁽²⁶⁾; Guan et al., 2020⁽²⁷⁾; Shang et al., 2020⁽²⁸⁾; Cao et al., 2020⁽²⁹⁾; Li et al., 2020⁽³⁰⁾; Xu et al. ⁽³¹⁾, 2020; Zha et al., 2020⁽³²⁾; Lu et al., 2020⁽³³⁾; Wang et al., 2020⁽³⁴⁾

Avaliação da certeza						
Número dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de vies	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações
2	Estudo observacional	Grave*	Grave†	Não grave	Não grave‡	Nenhum
Melhora de quadro respiratório						
2	Estudo observacional	Grave*	Grave†	Não grave	Não grave‡	Nenhum
Alteração em exames laboratoriais						
3	Estudo observacional	Grave*	Grave†	Não grave	Não grave‡	Nenhum
Mortalidade						
1	Estudo observacional	Muito grave*	Não grave	Não grave	Não grave‡	Nenhum
Admissão em UTI						
1	Estudo observacional	Muito grave*	Não grave	Não grave	Não grave‡	Nenhum
Tempo de internação hospitalar						
1	Estudo observacional	Grave*	Não grave	Não grave	Não grave‡	Nenhum

Impacto	Certeza	Importância
Zhou et al., 2020 ⁽²⁵⁾ : após introdução de corticosteroides, pacientes com hipoxemia e SDRa por COVID-19 apresentaram: - Aumento significativo de SpO ₂ nos dias 3 e 9 (p=0,030 e p=0,012, respectivamente) - Aumento nos valores de PaO ₂ /FiO ₂ no dia 4 (p=0,034) Guan et al., 2020 ⁽²⁷⁾ : em série de casos com 1.099 pacientes com COVID-19, 8,3% dos pacientes necessitaram de ventilação mecânica após o início da terapia com corticosteroides	⊕○○○ Muito baixa	Importante
Zhou et al., 2020 ⁽²⁵⁾ : após introdução de corticosteroides, pacientes com hipoxemia e SDRa por COVID-19 apresentaram: - Redução dos valores de PCR nos dias 4 e 10 (p = 0,003 e p = 0,035, respectivamente) - Redução nos valores de fibrinogênio no dia 4 (p = 0,014) - Redução nos valores de dímero D nos dias 4, 7 e 10 (p = 0,019, p = 0,027 e p = 0,047, respectivamente) Shang et al., 2020 ⁽²⁸⁾ : pacientes que sobreviveram à COVID-19 grave que utilizaram corticosteroides tiveram aumento da contagem de glóbulos brancos, neutrófilos e linfócitos ao final do tratamento. Pacientes que não utilizaram corticosteroides apresentaram aumento na contagem de glóbulos brancos e linfócitos. Os grupos que utilizaram e não utilizaram corticosteroides foram diferentes apenas na contagem de linfócitos pré-tratamento. Pacientes com COVID-19 que evoluíram a óbito que utilizaram corticosteroides tiveram aumento da contagem de glóbulos brancos, neutrófilos e linfócitos e na proporção de neutrófilos e linfócitos ao final do tratamento. Não houve diferença com significância estatística no pré e pós-tratamento no grupo que não recebeu corticosteroides e entre os grupos que receberam e não receberam o medicamento Xu et al., 2020 ⁽³¹⁾ : estudo avaliou 113 (28% sintomas severos) pacientes, dos quais 56,6% utilizaram corticoides. O tratamento com corticosteroides foi relacionado a tempo prolongado para clearance viral (15,67 pacientes com clearance precoce, 40,5% versus 49,76 com clearance tardio, 64,5%, p = 0,025; RC = 1,38; IC95% 0,52 - 3,65, p = 0,519) Zha et al., 2020 ⁽³²⁾ : 11/31 pacientes com sintomas moderados receberam prednisona (40mg 1 a 2/dia, por média de 5 dias). Não houve diferenças estatisticamente significativas nos resultados sobre carga viral ou clínicos (duração de sintomas, tempo hospitalização, comprometimento renal ou hepático) entre os pacientes que receberam e aqueles que não receberam corticosteroide	⊕○○○ Muito baixa	Importante
Guan et al., 2020 ⁽²⁷⁾ : em coorte retrospectiva com 201 pacientes com COVID-19, 62 (30,8%) receberam corticosteroides. Neste estudo, o uso de metilprednisolona aparentemente reduziu o risco de morte em pacientes com SDRa (HR = 0,38; IC95% 0,20 - 0,72; p = 0,003) (Wu et al., 2020 ⁽²⁶⁾). Em estudo com 1.099 pacientes internados por COVID-19, 18,6% utilizaram glicocorticoides. Destes, 2,5% evoluíram a óbito Cao et al., 2020 ⁽²⁹⁾ : em coorte retrospectiva com 416 pacientes internados por COVID-19, 51 faleceram. Destes, 84% receberam corticosteroides (metilprednisolona, acetato de prednisona e dexametasona) (Shang et al., 2020 ⁽²⁸⁾). Série de casos avaliou 102 pacientes, na qual 50% utilizaram metilprednisolona. Não houve diferença entre os grupos que sobreviveram e não sobreviveram em relação ao uso de terapia com glicocorticoides (p = 0,184) Li et al., 2020 ⁽³⁰⁾ : coorte retrospectiva, na qual 34/1548 (62,2%) pacientes utilizaram corticosteroides sistêmicos durante internação, com duração média de 4 dias, média equivalente a 200 mg de prednisona - A administração de altas doses de corticosteroides (≥ 1 mg/kg/dia prednisona) foi fator de risco para mortalidade (HR = 3,5; IC95% 1,8 - 6,9) durante a hospitalização Lu et al., 2020 ⁽³³⁾ : 151/244 (62%) receberam tratamento adjuvante com corticosteroides (equivalente à hidrocortisona 100-800mg/d) por, em média, 8 dias. As distúrbios de múltiplos órgãos foram mais comuns no grupo em uso de esteroide do que no grupo não esteroide - Uso de corticosteroides não mostrou associação com aumento de chance para mortalidade geral (RC = 1,05; IC95% -1,92-2,01) - Comparando pacientes em uso de corticoide versus os que não utilizaram, cada aumento de 10mg de hidrocoisona foi associado a um risco adicional de 4% de mortalidade (HR ajustado = 1,04; IC95% 1,01-1,07) Wang et al., 2020 ⁽³⁴⁾ : em coorte retrospectiva, 73/115 (63,5%) receberam tratamento com corticosteroides, sendo 31 (51,7%) pacientes não críticos e 42 (76,4%) pacientes críticos. O grupo corticoide teve maior número de admissões na UTI ou mortalidade (24/73; 32,9% versus 5/42; 11,9%, p = 0,013) - RC de mortalidade ou admissão na UTI 2,155 (IC95% 0,493 - 9,427, p = 0,308) - RC de mortalidade ou admissão na UTI 2,155 (IC95% 0,493 - 9,427, p = 0,308)	⊕○○○ Muito baixa	Crítico
Guan et al., 2020 ⁽²⁷⁾ : em 1.099 pacientes internados por COVID-19, 18,6% utilizaram glicocorticoides. Destes, 16,2% foram internados em UTI Wang et al., 2020 ⁽³⁴⁾ : em coorte retrospectiva, 73/115 (63,5%) receberam tratamento com corticosteroides, sendo 31 (51,7%) pacientes não críticos e 42 (76,4%) pacientes críticos. O grupo corticoide teve maior número de admissões na UTI ou mortalidade (24/73; 32,9% versus 5/42; 11,9%, p = 0,013) - RC de mortalidade ou admissão na UTI 2,155 (IC95% 0,493 - 9,427, p = 0,308)	⊕○○○ Muito baixa	Crítico
Shang et al., 2020 ⁽²⁸⁾ : em coorte de 416 pacientes com COVID-19, observou-se que: -Sobreviventes comuns (corticosteroides versus não corticosteroides): dias de hospitalização indicados por mediana (intervalo interquartil): 12,0 (8,0 - 16,0) versus 10,0 (8,0 - 13,0), p < 0,05 -Sobreviventes críticos (corticosteroides versus não corticosteroides): dias de hospitalização indicados por mediana (intervalo interquartil): 14,0 (10,0 - 18,0) versus 11,0 (9,0 - 13,0), p < 0,05 -Óbitos (corticosteroides vs. não corticosteroides): dias de hospitalização indicados por mediana (intervalo interquartil): 11,0 (7,0 - 13,0) versus 11,5 (8,0 - 16,0), p > 0,05	⊕○○○ Muito baixa	Crítico

SDRa - síndrome do desconforto respiratório agudo; SpO₂ - Saturação de Oxigênio; PaO₂/FiO₂ - pressão parcial de oxigênio/fracção inspirada de oxigênio; PCR - proteína C-reativa; RC - razão de chance; IC95% - intervalo de confiança de 95%; HR - hazard ratio; UTI - unidade de terapia intensiva. * Alto risco de vies (série de casos); † moderado risco de vies (NOS-Scale); ‡ alguns estudos mostram benefícios, outros riscos ou nulidade de efeito; † imprecisão gerada pela heterogeneidade dos dados.

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

Bibliografia: Luo et al., 2020⁽³⁵⁾; Xu et al., 2020⁽³⁶⁾

Número dos estudos	Delineamento do estudo	Avaliação da certeza			Número de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Tocilizumabe	Não utilizar		
Mortalidade										
2	Estudo observacional	Grave*	Não grave	Não grave	Grave [†]	Nenhum	Xu et al., 2020 ⁽³⁶⁾ : estudo relatou que, durante o tratamento com tocilizumabe, nenhuma morte foi relatada Luo et al., 2020 ⁽³⁵⁾ : estudo relatou 3 mortes entre 15 pacientes durante o tratamento com tocilizumabe		⊕○○○ Muito baixa	Crítico
Eventos adversos										
1	Estudo observacional	Grave*	Não grave	Não grave	Grave [†]	Nenhum	Xu et al., 2020 ⁽³⁶⁾ : não relataram eventos adversos graves. No entanto, os pacientes que recebem tocilizumabe geralmente apresentam um risco aumentado de infecções graves (bacterianas, virais, infecções fúngicas invasivas e tuberculose) e reativação da hepatite B Foram relatados casos de anafilaxia, reações alérgicas graves, lesão hepática grave e insuficiência hepática e perfuração intestinal após a administração de tocilizumabe em pacientes sem COVID-19*		⊕○○○ Muito baixa	Crítico
Falha na melhora clínica (avaliado com: achados da tomografia computadorizada)										
2	Estudo observacional	Grave*	Não grave	Não grave	Grave [†]	Nenhum	Xu et al., 2020 ⁽³⁶⁾ : dos 21 pacientes, 19 receberam alta hospitalar, sugerindo taxa de 9,5% de falha na melhora clínica nos achados da tomografia computadorizada Luo et al., 2020 ⁽³⁵⁾ : dos 15 pacientes, 3 morreram, 2 pacientes agravaram a doença e 9 estabilizaram clinicamente e 1 teve melhora clínica		⊕○○○ Muito baixa	Importante

IC95% -intervalo de confiança de 95%. * Séries e relatos de casos; [†] poucos casos relatados. * Referências: 1. Genentech, Inc. ACTEMRA® (tocilizumab) injection, for intravenous or subcutaneous use. San Francisco, CA: Genentech, Inc.; 2019.

Pergunta 7 - Heparinas comparadas a não utilizar em paciente com infecção por COVID-19

Bibliografia: Shi et al., 2020⁽³⁷⁾; Tang et al., 2020⁽³⁸⁾

Número dos estudos	Avaliação da certeza				Número de pacientes				Efeito			
	Deileamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Heparinas	Tratamento usual	Relativo (IC95%)	Absoluto (IC95%)	Certeza	Importância
Tempo de internação hospitalar (avaliado com: dias)												
1	Estudo observacional	Muito grave*	Não grave	Não grave	Muito grave [†]	Nenhum	Shi et al., 2020 ⁽³⁷⁾	relataram tempo de internação hospitalar de 29 dias (17 - 42) no grupo heparina versus 27 dias (24 - 31) no grupo controle (p = 0,41)		⊕○○○ Muito baixa		Importante
Dímero D (avaliado com: variação a partir da linha de base, ng/dL)												
1	Estudo observacional	Muito grave*	Não grave	Não grave	Muito grave [†]	Nenhum	Shi et al., 2020 ⁽³⁷⁾	relataram variação dos níveis de dímero D de -2,85 ± 3,9 no grupo heparina versus -0,05 ± 0,85 no grupo controle (p = 0,002)		⊕○○○ Muito baixa		Importante
Interleucina 6 (avaliado com: variação a partir da linha de base, pg/mL)												
1	Estudo observacional	Muito grave*	Não grave	Não grave	Muito grave [†]	Nenhum	Shi et al., 2020 ⁽³⁷⁾	relataram variação dos níveis de interleucina 6 de -32,46 pg/mL ± 65, 97 no grupo heparina versus 14,96 pg/mL ± 151,09 no grupo controle (p = 0,031)		⊕○○○ Muito baixa		Importante
Linfócitos (avaliado com: variação a partir da linha de base, %)												
1	Estudo observacional	Muito grave*	Não grave	Não grave	Muito grave [†]	Nenhum	Shi et al., 2020 ⁽³⁷⁾	relataram variação na porcentagem a partir da linha de base de 11,1 ± 9,50 no grupo heparina versus 3,08 ± 9,66 no grupo controle (p = 0,011)		⊕○○○ Muito baixa		Importante
Mortalidade após 28 dias, todos os participantes												
1	Estudo observacional	Muito grave*	Não grave	Não grave	Muito grave [†]	Nenhum	Tang et al., 2020 ⁽³⁸⁾	relataram mortalidade de 30,3% no grupo heparina versus 29,7% no grupo controle (p = 0,910)		⊕○○○ Muito baixa		Crítico
Mortalidade após 28 dias, participantes com dímero D > seis vezes o limite superior de normalidade												
1	Estudo observacional	Muito grave*	Não grave	Não grave	Muito grave [†]	Nenhum	Tang et al. ⁽³⁸⁾	relataram mortalidade de 32,8% no grupo heparina versus 52,4% no grupo controle (p = 0,017)		⊕○○○ Muito baixa		Crítico
Mortalidade após 28 dias, pacientes com escore SIC (coagulopatia induzida por sepse) ≥ 4												
1	Estudo observacional	Muito grave*	Não grave	Não grave	Não grave [‡]	Nenhum	Tang et al., 2020 ⁽³⁸⁾	relataram mortalidade de 40% no grupo heparina versus 64,2% no grupo controle (p = 0,029)		⊕○○○ Muito baixa		Crítico

IC95% - intervalo de confiança de 95%; SIC - Sepsis-Induced Coagulopathy. * Risco crítico de viés avaliado pela ferramenta Robins-I. Estudo retrospectivo, sem controle de fatores de confusão; † estudo único, com pequeno tamanho amostral; ‡ estudo único.

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

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

REFERÊNCIAS

- Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;49(2):215-9. Chinese.
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv. 2020:2020.03.22.20040758.
- Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open-label, randomized, controlled trial. *BMJ.* 2020;369:m1849.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 20:105949. Online ahead of print.
- Mercuro NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 may 1. Online ahead of print.
- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 7. Online ahead of print.
- Borba MG, Val FF, Sampaio VS, Alexandre MA, Melo GC, Brito M, Mourão MP, Brito-Sousa JD, Baía-da-Silva D, Guerra MV, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AA, Pacheco AG, Santos JD Jr, Naveca FG, Xavier MS, Siqueira AM, Schwarzbald A, Croda J, Nogueira ML, Romero GA, Bassat Q, Fontes CJ, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Lacerda MV; CloroCovid-19 Team. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e208857.
- Million M, Lagier JC, Gautret P, Fournier PE, Amrane S, Hocquart M, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis.* 2020 May 5:101738. Online ahead of print.
- Lane JC, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MT, Alghoul H, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. medRxiv. 2020:2020.04.08.20054551.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101663.
- Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):384.
- Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Cohen RB, Barbhaya C, et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. medRxiv. 2020:2020.04.02.20047050.
- Columbia University Kidney Transplant Program. Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Apr 21;ASN.2020030375. Online ahead of print.
- Gabriels J, Saleh M, Chang D, Epstein LM. Inpatient use of mobile continuous telemetry for COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *HeartRhythm Case Rep.* 2020 Apr 1. Online ahead of print.
- Ramireddy A, Chugh HS, Reinier K, Ebinger J, Park E, Thompson M, et al. Experience with hydroxychloroquine and azithromycin in the COVID-19 pandemic: implications for QT interval monitoring. medRxiv. 2020: 2020.04.22.20075671.
- Chang D, Saleh M, Gabriels J, Ismail H, Goldner B, Willner J, et al. Inpatient use of ambulatory telemetry monitors for COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and/or azithromycin. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 18:S0735-1097(20)35009-9. Online ahead of print.
- Liu Q, Fang X, Tian L, Chen X, Chung U, Wang K, et al. The effect of arbidol hydrochloride on reducing mortality of Covid-19 patients: a retrospective study of real world data from three hospitals in Wuhan. medRxiv. 2020: 2020.04.11.20056523.
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99.
- Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). medRxiv. 2020:2020.03.19.20038984.
- Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against corona virus disease 2019: a retrospective cohort study. *J Infect.* 2020 Mar 11;S0163-4453(20)30113-4. Online ahead of print.
- Ye XT, Luo YL, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(6):3390-6.
- Zhu Z, Lu Z, Xu T, Chen C, Yang G, Zha T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect.* 2020 Apr 10;S0163-4453(20)30188-2. Online ahead of print.
- Shi X, Lu Y, Li R, Tang Y, Shi N, Song F, et al. Evaluation of antiviral therapies for coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia in Shanghai, China. *J Med Virol.* 2020 Apr 16. Online ahead of print.
- Sun J, Deng X, Chen X, Huang J, Huang S, Li Y, et al. Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Apr 23. Online ahead of print.
- Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):188.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 13:e200994. Online ahead of print.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
- Shang J, Du R, Lu Q, Wu J, Xu S, Ke Z, et al. The treatment and outcomes of patients with COVID-19 in Hubei, China: a multi-centered, retrospective, observational study. (2/26/2020). Available from: <https://ssrn.com/abstract=3546060>
- Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with corona virus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 2;ciaa243. Online ahead of print.

30. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Apr 12:S0091-6749(20)30495-4. Online ahead of print.
31. Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 9:ciaa351. Online ahead of print.
32. Zha L, Li S, Pan L, Tefsens B, Li Y, French N, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust*. 2020;212(9):416-20.
33. Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Yan F, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):241.
34. Wang D, Wang J, Jiang Q, Yang J, Li J, Gao C, et al. No clear benefit to the use of corticosteroid as treatment in adult patients with coronavirus disease 2019 : a retrospective cohort study. *medRxiv*. 2020:2020.04.21.20066258.
35. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020; Apr 6. Online ahead of print.
36. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970-5.
37. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai F, Zeng F, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *medRxiv*. 2020:2020.03.28.20046144.
38. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-9.

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

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

AINES - anti-inflamatórios não esteroides.

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