

Atualização Dinâmica e Contínua de Potenciais Terapias para COVID-19: resumo de revisões sistemáticas rápidas

REVISÃO RÁPIDA - 22 de abril de 2020.

(As informações incluídas nesta revisão refletem as evidências disponíveis até a data informada no documento. Atualizações serão produzidas na medida em que novas evidências forem disponibilizadas)

Isenção de responsabilidade

Este documento inclui os resultados de uma rápida revisão sistemática da literatura atualmente disponível. As informações incluídas nessa revisão refletem as evidências disponíveis até a data informada no documento. Considerando-se o grande número de estudos clínicos em andamento, a OPAS atualizará periodicamente estas revisões e as recomendações correspondentes na medida em que novas evidências forem disponibilizadas.

Introdução

A pandemia atual de COVID-19 (doença causada pelo vírus SARS-CoV-2), bem como a mortalidade e a morbidade associadas, direcionaram o foco para o desenvolvimento de vacinas e tratamentos¹. Embora a apresentação clínica da COVID-19 varie desde quadros assintomáticos até quadros fulminantes e fatais, casos graves de infecção podem levar a pneumonia, síndrome respiratória aguda grave, sepse e/ou falência múltipla de órgãos, que não são complicações exclusivas do coronavírus². A falência pulmonar pode ser considerada a principal causa de óbito relacionada à COVID-19. As diretrizes atuais estipulam que o tratamento padrão para COVID-19 inclui terapia farmacológica e outros tratamentos de suporte³.

A comunidade científica concentrou-se no desenvolvimento e/ou aproveitamento de medicamentos que possam ter efeito contra o SARS-CoV-2 e ajudar a controlar a pandemia de COVID-19. A possibilidade de aproveitamento de medicamentos atualmente disponíveis para tratar a COVID-19 levou à realização de centenas de estudos em todo o mundo.

As terapias estudadas incluem vários medicamentos antivirais e imunomoduladores; cloroquina e hidroxicloroquina; corticosteroides; plasma convalescente; células-tronco; fármacos com ação sobre o sistema renina-angiotensina; oxigênio e óxido nítrico hiperbáricos, entre muitas outras⁴.

A imensa quantidade de dados que virão desses estudos dá origem a importantes desafios, e esses dados devem ser rapidamente interpretados para que as decisões de tratamento tomadas sejam as mais acertadas, com o mínimo de danos aos pacientes, e para que os fabricantes e a cadeia de abastecimento possam escalar rapidamente a produção. Isso garante que os medicamentos com êxito comprovado possam ser oferecidos para o maior número possível de pacientes e com o máximo de agilidade. Além disso, caso as evidências indiquem que um medicamento não apresenta eficácia ideal, os muitos estudos clínicos em andamento podem alterar o curso e se focar em opções mais promissoras⁴. Em muitos casos, alguns medicamentos já estão sendo usados em volumes imensos e uso compassivo, ou aplicações de uso único⁵. É absolutamente necessário, portanto, que os prescritores recebam rapidamente informações sobre as pesquisas mais atuais, para saber se suas escolhas são as melhores possíveis ou não e se, em alguns casos, podem até ser nocivas aos pacientes. O banco de dados a seguir, baseado em evidências, foi compilado para orientar a respeito dos estudos publicados até o momento, e continuaremos trabalhando para adicionar a essa tabela novos dados de pesquisa à medida que estes se tornarem públicos. Os medicamentos atualmente em estudo são: meplazumabe, ivermectina, siltuximabe, danoprevir, tocilizumabe (IL-6), favipiravir, darunavir, nelfinavir, remdesivir, interferon-alfa, cloroquina

¹ World Health Organization. A coordinated global research roadmap: 2019 novel coronavirus (2020). Disponível em: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Coronavirus_Roadmap_V9.pdf?ua=1

² Rodriguez-Morales AJ et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar 13:101623

³ Pan American Health Organization. Guía para el cuidado crítico de pacientes adultos graves con Coronavirus (COVID-19) en las Américas (Versión larga) 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/guia-para-cuidado-critico-pacientes-adultos-graves-con-coronavirus-covid-19-americas>

⁴ World Health Organization. International Clinical Trial Registry Platform. COVID19 trials. Disponível em: <https://www.who.int/ictpr/en/>

⁵ WHO. Off-label use of medicines for COVID-19. Scientific brief. March 31st, 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>

ou hidroxicloroquina, plasma convalescente, heparina, corticosteroides, umifenovir (arbidol) e lopinavir/ritonavir.

Métodos

Foram realizadas buscas nos bancos de dados eletrônicos MEDLINE e EMBASE, de 2020 até a data presente (22 de abril de 2020), usando uma combinação de descritores como COVID-19 e o nome dos respectivos medicamentos, juntamente com as variáveis relevantes. A busca não usou filtro para estudos randomizados controlados. Por exemplo, os termos para a COVID-19 foram “exp Coronavirus Infections/ ou exp Coronavirus/ ou exp Severe Acute Respiratory Syndrome/ ou exp SARS Virus/ ou coronavirus.mp. ou severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.mp. ou 2019 nCoV.mp. ou 2019nCoV.mp. ou 2019 novel coronavirus.mp. ou new coronavirus.mp. ou novel coronavirus.mp. ou SARS-CoV-2.mp. ou SARS CoV-2.mp. ou COVID 19.mp. ou COVID-19.mp. ou COVID19.mp”. Decidimos fazer também a busca pelo nome dos fármacos específicos em investigação.

Também foi realizada busca no PubMed durante o período, como forma de avaliar rapidamente quaisquer publicações que surgissem. As buscas foram realizadas diariamente de 15 de março até o presente, para revelar todas as novas evidências disponíveis. Foram consideradas evidências de fontes adicionais, como listas de referência de manuscritos, registros de ensaios clínicos (como a Plataforma Internacional para Registros de Ensaios Clínicos) e portais online que publicam previamente estudos que ainda não finalizaram o processo de revisão por pares. Por exemplo, realizamos buscas diárias, e continuaremos a realizá-las, no maior repositório de artigos médicos ainda não publicados, o medRxiv.org.

O foco foram todos os tipos de pesquisas de efetividade comparativa (idealmente, ECRs) para todas as intervenções farmacológicas e terapêuticas incluídas (pacientes adultos e pediátricos), e essa revisão foi aberta a qualquer estudo que pudesse ser informativo, incluindo séries de casos e desenhos observacionais. Pacientes adultos e pediátricos expostos, ou com infecção suspeita ou confirmada por COVID-19, foram e continuarão sendo incluídos. O foco são estudos que comparem as intervenções diretamente, ou em relação ao uso de nenhuma intervenção ou placebo. Concentramo-nos nos estudos de efetividade comparativa, que fornecem evidências sobre desfechos importantes para os pacientes, mas, nesse momento, estamos abertos a todos os desfechos relatados⁶. Não foram impostas restrições de busca aos bancos de dados eletrônicos. Sempre que um agrupamento meta-analítico fosse e for possível a partir das evidências levantadas, esta revisão procurou e procurará usar esse recurso para derivar estimativas mais precisas de efeito, além de gerar poder estatístico adicional.

Uma avaliação de risco de viés foi aplicada aos ECRs e estudos observacionais com foco na randomização, ocultação da alocação, modo cego, evasão ou outros vieses relevantes às estimativas de efeito, bem como viés de seleção, viés de confundimento residual, ajuste estatístico, pareamento

⁶ World Health Organization. R&D Blueprint novel Coronavirus. Outline of trial designs for experimental therapeutics. WHO reference number WHO/HEO/R&D Blueprint (nCoV)/2020.4. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330694/WHO-HEO-RDBlueprintCoV-2020.4-eng.pdf?ua=1>

(escore de propensão), estratificação ou restrição, respectivamente⁷. O sistema centrado em desfechos conhecido como GRADE foi aplicado aos desfechos individuais de cada estudo para se chegar a uma classificação de certeza/qualidade da evidência e estabelecer o nível de confiança das estimativas de efeito. São predominantemente estudos avulsos, e a abordagem foi considerar os desfechos por estudo, de maneira rápida, e estabelecer uma classificação GRADE preliminar por desfecho, para depois se chegar a uma classificação global. A classificação global baseia-se na pontuação mais baixa dos desfechos mais críticos/importantes. Os dados relatados por esses estudos foram muito insatisfatórios e escassos, e as metodologias gerais foram muito fracas. Esta foi uma aplicação rápida, e aquém do ideal, do sistema GRADE e, ao mesmo tempo, aplicou-se o maior rigor possível a um corpo de evidência falho, procedente dos dados atualmente disponíveis de estudos sobre COVID-19 em geral⁸.

Em caso de agrupamento meta-analítico, quando e se os dados permitirem, nossa intenção é agrupar todos os estudos revisados por pares com aqueles não revisados por pares. Apresentaremos a análise combinada. No entanto, aplicaremos também uma análise de sensibilidade e selecionaremos os estudos revisados por pares para examinar as estimativas de efeito com base nos estudos de maior qualidade, que teriam passado por minuciosa análise científica, e apresentaremos estes últimos separadamente. Para algumas instâncias farmacológicas, fornecemos evidências de revisões sistemáticas (meta-análise) indiretamente relacionadas aos pacientes com COVID-19, por exemplo, corticosteroides em pacientes com SRAG.

⁷ Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011.

⁸ Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol. 2013;66(7):719-25. Epub 2013/01/15. pmid:23312392.

Tabela 1: Todos os estudos *in vitro* e *in vivo* (clínicos) de COVID-19 em humanos, publicados desde janeiro de 2020

Autor; desenho do estudo; ano	Grupo experimental x comparador; tamanho da amostra; idade (média/mediana); % sexo masculino	Comorbidades dos pacientes; fármacos adicionais relatados além da intervenção / controle	Achados relatados e conclusão declarada do autor Nota: problemas metodológicos	Risco de viés (RoB)*; Nível GRADE de certeza de evidência**
Meplazumabe (anticorpo monoclonal)				
As evidências disponíveis não são suficientes para se chegar a uma conclusão sobre benefícios e riscos. A efetividade está sendo avaliada em vários estudos clínicos randomizados.				
OBSERVACIONAL (clínico)				
Bian ¹ ; grupo de tratamento observacional com controle hospitalizado concomitantemente; 2020	Adição de 10 mg de meplazumabe (n=17 pacientes) x pacientes hospitalizados no mesmo período como controles (n=11); 28; média 56,1; 53,5%	32% hipertensão, 10,7% doenças cardiovasculares, 10,7% diabetes; lopinavir/ritonavir, interferon α -2b humano recombinante, glicocorticoide e antibióticos.	O tratamento com meplazumabe melhorou consideravelmente as altas (p=0,006) e a gravidade dos casos (p=0,021) em pacientes graves e críticos comparados ao controle; o tempo até a negatização do vírus com o tratamento foi menor que o do grupo controle (mediana 3, IC 95% (1,5–4,5) x 13, (6,5–19,5); p=0,014, HR=0,37, IC 95% (0,155–0,833)); indicou-se a necessidade de mais estudos clínicos para ser considerado uma possível opção de tratamento para COVID-19. Nota: não-randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, relato subótimo de métodos e desfechos.	Alto; certeza muito baixa ¹
Ivermectina				
As evidências disponíveis não são suficientes para se chegar a uma conclusão sobre benefícios e riscos. A efetividade está sendo avaliada em vários estudos clínicos randomizados.				
<i>in vitro</i>				
Caly ² ; observacional; 2020	Um grupo: uma única adição a células Vero-hSLAM 2 horas após infecção com isolado de SARS-CoV-2 Austrália/VIC01/2020 a uma MOI de 0,1, seguida de adição de 5 μ M de ivermectina; NA	NA	Após uma única adição a células Vero-hSLAM 2 após a infecção, ivermectina após 24 horas contribuiu para uma redução de 93% no RNA viral presente no sobrenadante das amostras tratadas com ivermectina comparadas ao veículo DMSO. Após 48 horas, houve uma redução de ~5000 vezes no RNA viral. Os pesquisadores concluíram que a administração de ivermectina <i>in vitro</i> resultou na perda efetiva de basicamente todo o material viral após 48 horas, dando respaldo à realização de mais estudos clínicos em pacientes com COVID-19.	Alto; GRADE não aplicado
OBSERVACIONAL (clínico)				
Patel ²⁴ ; observacional (com base em registros); 2020	Ivermectina (150 mcg/Kg após o início da ventilação mecânica) comparada ao tratamento padrão (sem ivermectina); 1.970; não relatada; não relatada	Não relatados	Foi relatado benefício de sobrevida para a ivermectina (taxa de mortalidade 18,6% x 7,7%; HR 0,18; IC 95% (0,07-0,48), log rank (Mantel- Cox) p<0,001; tempo de internação 10,9 +/- 6,1 dias x 15,7 +/- 8,1 dias e tempo de UTI 6,0 +/- 3,9 dias x 8,2 +/- 6,2 dias, ambos p<0,001. Nota: pre-print, não-randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, relato subótimo de métodos e desfechos.	Alto; certeza muito baixa ¹
Patel ⁴¹ ; observacional, pareamento por escore de propensão, caso-controle (dados coletados prospectivamente); 2020	Ivermectina (150mcg/Kg) em única administração comparada a pacientes com COVID-19 em tratamento sem ivermectina; 1.408; média 53,5; 55,1%	Coronariopatia 11,1%, diabetes 11,3%, DPOC 2,8%, hipertensão 24,8%, imunocomprometidos 2,8%; hidroxicloroquina, azitromicina e corticosteroides	Entre os pacientes que precisaram de ventilação mecânica, um número menor foi a óbito no grupo da ivermectina (7,3%) em comparação a 21,3% dos controles e as taxas de mortalidade global foram mais baixas com a ivermectina (1,4%) x 8,5%, com um HR correspondente de 0,20; IC 95% 0,11-0,37; p<0,0001). Nota: pre-print aparente, potencialmente não-randomizado com presença de confundidores, embora pareado por escore de propensão para diversas variáveis e com ajuste estatístico, não foi possível considerar todos os confundidores desconhecidos, poucos eventos, relato subótimo de métodos e subótimo de métodos e desfechos.	Moderado- alto; Certeza muito baixa ³

Siltuximabe (anticorpo monoclonal)

As evidências disponíveis não são suficientes para se chegar a uma conclusão sobre benefícios e riscos.
A efetividade está sendo avaliada em vários estudos clínicos randomizados.

OBSERVACIONAL (clínico)

<p>Gritti³; observacional (estudo de coorte prospectivo); 2020</p>	<p>Um grupo: pacientes tratados com siltuximabe com dose mediana de 900 mg, variando de 700 a 1.200 mg; receberam uma segunda dose de siltuximabe; 21; mediana 64,0 (IIQ 48-75); 85,7%</p>	<p>43% tinham hipertensão, 23,8% diabetes, 19% doença cardiovascular, 4,7% tumores malignos, 4,7% doença renal crônica e 4,7% doença cerebrovascular; nenhum outro medicamento relatado além do siltuximabe</p>	<p>Os resultados sugerem um papel potencial do siltuximabe no tratamento de pacientes com SRAG secundária à infecção pelo SARS-CoV-2</p> <p>Nota: pre-print, não-randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, relato subótimo de métodos e desfechos.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>
---	--	---	--	--

Danoprevir (antiviral)

As evidências disponíveis não são suficientes para se chegar a uma conclusão sobre benefícios e riscos.
A efetividade está sendo avaliada em vários estudos clínicos randomizados.

OBSERVACIONAL (clínico)

<p>Chen⁴; observacional; 2020</p>	<p>Tratados anteriormente (n=9) x nunca tratados (n=2), pacientes nunca tratados não receberam nenhuma terapia com antiviral como lopinavir/ritonavir e nebulização com interferon antes da troca para o danoprevir (todos tratados com danoprevir e reforço com ritonavir na presença ou ausência de nebulização com interferon (terapia de base); 11; mediana 44 (variação 18-66); 36%</p>	<p>18% hipertensão; não relatado</p>	<p>Após 4 a 12 dias de tratamento com danoprevir e reforço com ritonavir, todos os pacientes (n= 11) tiveram alta do hospital depois de no mínimo 3 dias de temperatura corporal normal; melhoras consideráveis nos sintomas respiratórios; TC do pulmão mostrando absorção e recuperação das lesões exsudativas agudas; 2 testes RT-PCR consecutivos com resultado negativo para ácido nucleico de SARS-CoV-2; os pesquisadores concluíram que o uso do danoprevir para COVID-19 deve ser considerado em estudos clínicos.</p> <p>Nota: pre-print, não-randomizado, com confundimento, ajustes ideais e passos como estratificação e mascaramento não aplicados tamanho de amostra pequeno, poucos eventos, não idealmente comparativos, relato subótimo de métodos e desfechos.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>
--	--	--------------------------------------	---	--

Tocilizumabe/IL-6 (anticorpo monoclonal)

As evidências disponíveis não são suficientes para se chegar a uma conclusão sobre benefícios e riscos.
A efetividade está sendo avaliada em vários estudos clínicos randomizados.

OBSERVACIONAL (clínico)

<p>Xu⁵; observacional (coorte retrospectiva); 2020</p>	<p>Todos os pacientes tratados com tocilizumabe; 21; média 56.8 ± SD 16,5; variando de 25 a 88 anos; 85,7%</p>	<p>43% hipertensão, 23,8% diabetes, 9,5% coronariopatia, 4,8% DPOC, 4,8% DRC, 4,8% bronquiectasia, 4,8% infarto cerebral, 4,8% fibrilação atrial; nenhum relatado</p>	<p>75,0% reduziram o consumo de oxigênio e um paciente não precisou de oxigenoterapia. Imagens de TC mostraram que a opacidade da lesão pulmonar foi absorvida em 90,5%. A porcentagem de linfócitos no sangue periférico voltou ao normal em 52,6% dos pacientes no quinto dia após o tratamento. A proteína C reativa elevada baixou consideravelmente em 84,2% dos pacientes. Nenhuma reação adversa relatada e 90,5% (n=19) tiveram alta do hospital em média 13,5 dias após o tratamento com tocilizumabe e repouso; 2 se recuperam bem; os pesquisadores concluíram que o tocilizumabe deve ser considerado para estudos clínicos de COVID-19.</p> <p>Nota: pre-print, não-randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, relato subótimo de métodos e desfechos.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>
---	--	---	--	--

<p>Cellina³⁴; observacional série de casos (1 paciente); 2020</p>	<p>2 doses de tocilizumabe (8 mg/kg), 12 horas de intervalo, no dia 7 e 8; 1 paciente; 64; sexo masculino</p>	<p>Nenhuma relatada; nenhum relatado</p>	<p>Paciente sem história clínica significativa apresentou síncope com sinais vitais normais; temperatura auricular de 38 °C, saturação de oxigênio 99% em ar ambiente, radiografias de tórax mostraram densidades lineares leves nos campos inferior e médio do pulmão esquerdo, exames laboratoriais mostraram aumento na contagem de leucócitos (10.900 por µL), lactato sérico elevado (250 U/L) e proteína C reativa (PCR) elevada (89 mg/dL), outros exames de sangue normais; COVID-19 detectada em uma amostra de swab de orofaringe por RT-PCR. Devido à piora nos exames de sangue no dia 2, paciente foi internado; no dia 6, paciente apresentou dispneia; redução da saturação de oxigênio (90%) e aumento ainda maior da PCR 336 mg/dL; contagem de leucócitos estava em 10.800 por µL; interleucina-6 80 ng/L; no dia 7, TC de tórax sem contraste mostrou a presença de opacidades bilaterais difusas do espaço aéreo, incluindo opacidades em vidro fosco e consolidação; ventilação assistida iniciada; paciente recebeu 2 doses de tocilizumabe (8 mg/kg), intervalo de 12 horas, no dia 7 e dia 8; no dia 9, a PCR diminuiu para 96 mg/dL e a contagem de leucócitos para 2.360 por µL; condição clínica do paciente melhorou gradualmente e o suporte ventilatório foi gradativamente retirado; no dia 14, uma nova TC de tórax mostrou melhora pronunciada (redução no tamanho das opacidades das células de ar, redução da densidade das consolidações, algumas opacidades em vidro fosco, opacidades reticulares periféricas, redução do derrame pleural e linfadenopatia mediastinal).</p>	<p>Não aplicado; Não aplicado</p>
<p>Roumier⁴⁴; observacional retrospectivo; 2020</p>	<p>Tratados com IL-6 x grupo de controles pareados não tratados com IL-6; 59 (n=30 no grupo com IL-6 e 29 grupos sem IL-6); mediana de idade 50 anos; 80%</p>	<p>Hipertensão 30,5%, doença cardiovascular 14,7%, doença cerebrovascular 5%, doença renal crônica 8,5%. HIV/AIDS 5%, terapia imunossupressora 11,8%; 2 pacientes tratados com IL-6 receberam azitromicina e 2 receberam metilprednisolona</p>	<p>O tocilizumabe reduziu significativamente a necessidade de ventilação mecânica subsequente (OR ponderada: 0,42; IC 95% [0,20-0,89]; p=0,025), a análise não ajustada mostrou tendência de redução de mortalidade (OR: 0,25 IC 95% [0,05-0,95], p=0,04), essa significância desapareceu com a análise ponderada; além disso, base de apenas 23 pacientes (e 16 controles) tratados fora da UTI, tocilizumabe reduziu significativamente o risco de internação subsequente na UTI (OR ponderada: 0,17; IC 95% [0,06-0,48]; p=0,001); a partir de 30 de abril de 2020, base de 30 pacientes tratados com tocilizumabe, 3 (10%) óbitos, enquanto 4/7 (57%) e 6/30 (20%) tiveram alta da UTI e do hospital, respectivamente; o tocilizumabe foi bem tolerado; houve citólise hepática leve em n=2 e pneumonia associada ao ventilador em n=1.</p> <p>Nota: não randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos não empregados, mas o pareamento no grupo controle foi uma melhoria (embora não esteja claro qual foi a fonte do grupo controle, p. ex. se foi da mesma população do grupo de tratamento), amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima. Consulte a referência 3, já que estes resultados são diferentes dos de Gritti et al., que trataram com siltuximabe (outra terapia-alvo para IL-6R) mais pacientes graves com necessidade de ventilação não invasiva</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>

Favipiravir (antiviral)

As evidências disponíveis não são suficientes para se chegar a uma conclusão sobre benefícios e riscos.

A efetividade está sendo avaliada em vários estudos clínicos randomizados.

<p>ECR (clínico)</p>				
<p>Chang⁷; ECR (aberto); 2020</p>	<p>120 no grupo de favipiravir (116 avaliados, tratamento de rotina + 1600 mg no primeiro dia duas vezes ao dia, 600 mg do segundo dia até o fim, duas vezes ao dia) e 120 no grupo de arbidol (120 avaliados, 200 mg, 3 vezes ao dia até o fim do estudo); 236; não relatada claramente; 46,6%</p>	<p>27,9% hipertensão, diabetes 11,4%; 95% pneumonia por COVID-19; nenhum relatado</p>	<p>Taxa de recuperação clínica do dia 7 entre os dois grupos, 61,2% favipiravir x 5,7% arbidol (total de pacientes); 71,4% x 55,6% (casos moderados) respectivamente; 5,5% x 0,0% (casos graves) respectivamente; pacientes com hipertensão e/ou diabetes 54,7% favipiravir x 51,4% arbidol; eventos adversos 37/116 favipiravir x 28/120 arbidol; nota, 18 pacientes graves no grupo de favipiravir e 9 pacientes graves no grupo de arbidol (não balanceado).</p> <p>Nota: pre-print, randomização abaixo do ideal, ocultação da alocação, modo cego, amostra pequena, número baixo de eventos, e uso de comparador ativo com efetividade desconhecida para COVID-19.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>

OBSERVACIONAL (clínico)				
Cai⁶ ; observacional (não randomizado, aberto); 2020	FPV oral (Dia 1: 1600 mg duas vezes ao dia; dias 2-14: 600 mg duas vezes ao dia) mais interferon (IFN) α por inalação de aerossol no grupo de FPV x LPV/RTV (dias 1-14: 400 mg/100 mg duas vezes ao dia) mais IFN- α ; 80 (n=35 FPV e n 45=in LPV/RTV); mediana 47 (35,75-61); 43,8%	Nenhuma relatada; nenhum medicamento adicional relatado, tratamento padrão incluiu inalação de oxigênio, reidratação por via oral ou intravenosa, correção de eletrólitos, antitérmicos, analgésicos e antieméticos.	Mediana de tempo de clearance viral para FPV (Grupo A) estimada em 4 dias (IIQ: 2,5-9) e consideravelmente menor que a do grupo controle (Grupo B), que foi de 11 d (IIQ: 8-13) (P < 0,001); para alterações na TC de tórax, no décimo quarto dia após o tratamento, a melhora na TC de tórax do grupo FPV foi consideravelmente maior que a do grupo controle (91,4% x 62,2 %; 32/35 x 28/45; p = 0,004). Reações adversas no FPV n=4 foram quatro, consideravelmente menor que as 25 reações adversas no grupo controle (p < 0,001). Nota: não-randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, relato subótimo de métodos e desfechos, e comparador ativo e retrospectivo com efetividade desconhecida para COVID-19.	Alto; certeza muito baixa ¹

Darunavir (antiviral)

As evidências disponíveis não são suficientes para se chegar a uma conclusão sobre benefícios e riscos.
A efetividade está sendo avaliada em vários estudos clínicos randomizados.

<i>in vitro</i>				
De Meyer⁸ ; observacional; 2020	Examinou a atividade antiviral <i>in vitro</i> do darunavir contra um isolado clínico de paciente infectado pelo SARS-CoV-2.	NA	Darunavir não mostrou atividade contra o SARS-CoV-2 em concentrações clinicamente relevantes (EC50 >100 μ M). Remdesivir, usado como controle, demonstrou atividade antiviral potente (EC50 = 0,38 μ M). Os achados atuais não corroboram o uso de darunavir para o tratamento da COVID-19.	Definitivamente alto ² (risco de viés avaliado para estudos <i>in vitro</i> usando a ferramenta OHAT); certeza muito baixa ¹

Nelfinavir (antiviral)

As evidências disponíveis não são suficientes para se chegar a uma conclusão sobre benefícios e riscos.
A efetividade está sendo avaliada em vários estudos clínicos randomizados.

<i>in vitro</i>				
Yamamoto⁹ ; observacional; 2020	Avaliou a concentração efetiva 50% (EC50), a concentração citotóxica 50% (Cc50) e o índice de seletividade (IS, CC50/EC50); a razão C max-EC50 (C max/EC50) e a razão C min- EC50 (C min/EC50) também foram calculadas para avaliação da segurança e eficácia dos 9 antivirais (combinado com lopinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir, tipranavir, amprenavir, darunavir e indinavir).	NA	O nelfinavir obstruiu efetivamente a replicação do SARS-CoV-2; a concentração efetiva para 50% e 90% de inibição (EC50 e EC90) do nelfinavir foi a mais baixa para os 9 inibidores de protease do HIV- 1. Os achados <i>in vitro</i> atuais são positivos e corroboram a realização de mais estudos clínicos do nelfinavir em pacientes com COVID-19. A metodologia indica um alto risco de viés.	Definitivamente alto ² (risco de viés avaliado para estudos <i>in vitro</i> usando a ferramenta OHAT); certeza muito baixa ¹

Remdesivir (antiviral)

As evidências disponíveis não são suficientes para se chegar a uma conclusão sobre benefícios e riscos.
A efetividade está sendo avaliada em vários estudos clínicos randomizados.

OBSERVACIONAL (clínico)				
Holshue¹⁰ ; série de casos; 2020	1 paciente com COVID-19 (primeiro nos EUA), 35 anos de idade, sexo masculino, tratado com remdesivir com autorização para uso compassivo	NA	Tratamento com remdesivir iniciado na noite do dia 7, sem eventos adversos observados associados à infusão. A vancomicina foi descontinuada na noite do dia 7 e a cefipima foi descontinuada no dia seguinte, após testes seriados negativos de procalcitonina e PCR nasal para Staphylococcus aureus resistente a metilicina. No dia 8 da internação (correspondente ao dia 12 da doença), observou-se melhora considerável na condição clínica do paciente e, sendo assim, o oxigênio suplementar foi descontinuado e os valores de saturação de oxigênio melhoraram para 94% a 96% respirando ar ambiente. Os estertores bilaterais nos lobos inferiores desapareceram. O apetite melhorou e o paciente ficou assintomático, exceto pela tosse seca intermitente e rinorreia. Todos os sintomas se resolveram.	Não aplicado; Não aplicado

<p>Grein¹¹; série de casos; 2020</p>	<p>Remdesivir; 53; mediana do IIQ 64 (48–71); 75</p>	<p>Hipertensão 25%, diabetes 17%, hiperlipidemia 11%, asma 11%; nenhum relatado</p>	<p>Os pesquisadores relataram que no início do estudo, 30 pacientes (57%) estavam em ventilação mecânica e 4 (8%) em ECMO. Com base em uma mediana de acompanhamento de 18 dias, 36 pacientes (68%) tiveram melhora na classe de suporte de oxigênio, incluindo 17 de 30 pacientes (57%) em ventilação mecânica que foram extubados. Um total de 25 pacientes (47%) tiveram alta e 7 pacientes (13%) foram a óbito; a mortalidade foi 18% (6 de 34) entre os pacientes em ventilação invasiva e 5% (1 de 19) entre os que não estavam em ventilação invasiva. Trinta e dois pacientes apresentaram eventos adversos no acompanhamento. Amostra pequena, sem grupo controle, acompanhamento de curta duração.</p> <p>Nota: não-randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, e não comparativos de forma ótima.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>
---	--	---	---	--

Cloroquina/hidroxicloroquina

As evidências disponíveis não são suficientes para se chegar a uma conclusão sobre benefícios e riscos.

A efetividade está sendo avaliada em vários estudos clínicos randomizados.

Eventos adversos cardiovasculares devem ser acompanhados de perto

(ver Tabela e Figura do sistema GRADE no anexo)

ECR (clínico)				
<p>Chen¹²; ECR; 2020</p>	<p>Hidroxicloroquina (HCQ) 400 mg por dia por 5 dias comparado ao controle (tratamento convencional); 30 (15:15); média 48,5; 70%</p>	<p>Nenhuma relatada; nebulização com interferon alfa e 80% dos pacientes no grupo experimental foram tratados com abidol x 66,7% no controle, 2 foram tratados com lopinavir / ritonavir.</p>	<p>Os swabs orofaríngeos foram negativos para ácido nucleico em 13 (86,7%) casos do grupo HCQ e 14 (93,3%) casos no grupo controle (P>0,05), a duração mediana da hospitalização até a negatificação do ácido nucleico foi 4 (1-9) dias no grupo HCQ, comparável ao grupo controle [2 (1-4) dias], mediana de tempo até a normalização da temperatura corporal no grupo HCQ foi 1 (0-2) dia após a hospitalização, o que também foi comparável ao grupo controle 1(0-3), houve progressão radiológica nas imagens de TC em 5 casos (33,3%) no grupo HCQ e 7 casos (46,7%) no grupo controle. Os pesquisadores concluíram que a dose padrão de sulfato de hidroxicloroquina não mostrou efeitos clínicos de melhora dos sintomas e aceleração de supressão virológica nos pacientes.</p> <p>Nota: randomização subótima, ocultação da alocação, modo cego, amostra pequena, poucos eventos e atribuição de co-tratamento não balanceada.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p> <p>Consulte a Figura 1. Tabela 1</p>
<p>Chen¹³; ECR; 2020</p>	<p>5 dias de HCQ (n=31) (400 mg/d), controle (n=31) com tratamento padrão; 62; média 44,7 (SD 15,3); 46,8%</p>	<p>Nenhuma relatada; nenhum relatado</p>	<p>O tempo de recuperação da temperatura corporal e o tempo de remissão da tosse foram significativamente encurtados no grupo de tratamento com HCQ (média de dias e SD foram 2,2 (0,4) nos grupos de HCQ x 3,2 (1,3) no controle, p=0,0008). Os autores relataram também uma maior proporção de pacientes com melhora da pneumonia (na TC de tórax) no grupo de tratamento com HCQ (80,6%, 25 de 31) em relação ao grupo controle (54,8%, 17 de 31). Quatro pacientes no grupo controle desenvolveram quadro grave (nenhum no grupo de tratamento) e houve 2 eventos adversos leves no grupo de HCQ.</p> <p>Nota: o grupo de estudo foi mais jovem no geral, e o quadro era leve no momento do ingresso, sugerindo que já não se tratava de um grupo muito doente, e os pacientes podem ter se recuperado por conta própria. Não há relato se os pacientes estavam tomando algum outro medicamento antes de ingressar ou durante o estudo; randomização subótima, ocultação da alocação, modo cego, amostra pequena, poucos eventos e atribuição de co-tratamento não balanceada.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>

<p>Huang¹⁴; ECR; 2020</p>	<p>Cloroquina oral 500 mg duas vezes ao dia (n=10) x Lopinavir/Ritonavir 400/100mg (n=12) por 10 dias; 22; média de 44,0 (36,5 a 57,5); 59,1%</p>	<p>Nenhuma relatada; nenhum relatado</p>	<p>Usando RT-PCR, no dia 13, todos os pacientes do grupo da cloroquina tiveram resultado negativo, e 11 de 12 no grupo controle (lopinavir/ritonavir) tiveram resultado negativo no dia 14. Na CT de pulmão no dia 9, 6 pacientes do grupo da cloroquina atingiram clarificação do pulmão em comparação a 2 no outro grupo. No dia 14, a razão de taxas com base nas imagens de TC do grupo da cloroquina foi 2,21, IC 95% (0,81-6,62) em relação ao grupo controle. Cinco pacientes do grupo da cloroquina tiveram eventos adversos, em comparação a nenhum paciente no grupo controle.</p> <p>Nota: este pequeno ECR parece demonstrar uma maior efetividade da cloroquina comparada ao lopinavir/ritonavir em pacientes com quadro moderado a grave de COVID-19; com as ressalvas de randomização subótima, ocultação da alocação, modo cego, amostra pequena, poucos eventos e uso de comparador ativo com efetividade incerta no tratamento da COVID-19.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>
<p>Silva Borba¹⁵; ECR; 2020</p>	<p>CQ (600mg CQ duas vezes ao dia por 10 dias ou dose total de 12g); ou CQ em baixa dose (450mg por 5 dias, duas vezes ao dia somente no primeiro dia, ou dose total de 2,7g); 81 (41 dose alta x 40 dose baixa); 51; 75</p>	<p>Hipertensão 46,2%, diabetes 25,9%, alcoolismo 26%, doença cardíaca 9,2%, asma 6,2%, DRC 7,5%, doença reumática 5,6%, doença hepática 3,7%, TB 3,7%, HIV/AIDS 1,9%; corticosteroides 5,4%, inibidores da ECA 10,3%, oseltamivir 89,6%</p>	<p>Houve 11 óbitos (13,5%) nos usuários de dose alta e baixa; o grupo de CQ em alta dose apresentou mais QTc>500ms (25%), e uma tendência de maior letalidade (17%) que a dose mais baixa. A taxa de fatalidade foi de 13,5% (IC95%=6,9–23,0%), sobrepondo-se aos dados históricos de pacientes semelhantes não tratados com CQ (IC95%=14,5-19,2%). Em 14 pacientes com amostras pareadas, a secreção respiratória no dia 4 foi negativa em apenas um deles; achados preliminares sugerem que a dose mais alta de CQ (esquema de 10 dias) não deve ser recomendada para tratamento da COVID-19 devido aos possíveis riscos de segurança.</p> <p>Nota: randomização subótima ocorrendo antes da confirmação laboratorial de infecção por SARS-CoV-2, amostra pequena, poucos eventos e estudo concomitante de comparação de dose, não placebo controlado.</p>	<p>Baixo-moderado; Certeza moderada³</p>
<p>Tang¹⁶; ECR; 2020</p>	<p>HCQ (dose de ataque de 1.200 mg ao dia por 3 dias seguido de uma dose de manutenção de 800 mg/dia nos dias restantes) x tratamento padrão; 150; média 46,1±14,7; 54,7%</p>	<p>Diabetes 14,0%, hipertensão 6%, outras 31%; 80 pacientes usaram outros medicamentos após a randomização (não relatados claramente)</p>	<p>A taxa global de negatificação em 28 dias não foi diferente entre o tratamento padrão mais HCQ e o grupo de tratamento padrão (85,4% x 81,3%; p=0,34). Taxa de negatificação nos dias 4, 7, 10, 14 ou 21. Foi observada eficácia significativa da HCQ no alívio dos sintomas (HR 8,83; IC95% 1,09 a 71,3). Houve redução significativamente maior da PCR (6,98 para tratamento padrão mais HCQ comparado a 2,72 no tratamento padrão, miligrama/litro, p=0,045) atribuída à adição da HCQ, o que também levou a uma recuperação mais rápida da linfopenia, embora sem significância estatística. Eventos adversos em 8,8% do grupo de tratamento padrão e 30% do grupo da HCQ, com dois eventos adversos graves no grupo da HCQ.</p> <p>Nota: randomização subótima, ocultação da alocação, sem modo cego, amostra pequena, poucos eventos e estudo concomitante de comparação de dose, não placebo controlado.</p>	<p>Alto; Certeza baixa¹</p>
<p>Barbosa²⁸; quase-ECR; 2020 (submetido ao NEJM para revisão por pares, na forma de resumo, disponível no blog citado)</p>	<p>HCQ + tratamento de suporte x somente tratamento de suporte; 63 (32 HCQ x 31 controles);</p>	<p>Não relatadas; não relatados</p>	<p>A administração de HCQ foi associada a desfechos piores.</p> <p>Nota: este artigo foi citado em um blog e parece ser um manuscrito pronto submetido ao NEJM; consideramos os dados importantes, com perspectivas relevantes, mas não queremos que esta referência ou material seja citado sem menção dos autores originais; as informações incluídas aqui foram retiradas do blog conforme a referência (https://blogs.sciencemag.org/pipeline/about-derek-low)</p>	<p>Alto; Certeza baixa¹</p>

OBSERVACIONAL (clínico)				
<p>Gautret¹⁷; observacional (estudo aberto, não randomizado); 2020</p>	<p>HCQ 600 mg ao dia 6 d n=26 (adição de AZ dependendo da apresentação clínica); 42; 26 HCQ, 16 controles; 45,1 ± 22,0 (média/SD); 41,7%</p>	<p>Nenhuma relatada; nenhum relatado</p>	<p>Os pesquisadores relataram que 6 pacientes eram assintomáticos, 22 tinham sintomas de infecção do trato respiratório superior e 8 tinham sintomas de infecção do trato respiratório inferior. Vinte casos foram tratados neste estudo e mostraram uma redução significativa na carga viral no D 6 após a inclusão, em comparação aos controles, e uma duração média da presença do vírus muito menor do que relatado para pacientes não tratados na literatura. A adição de azitromicina (Z-Pak) à hidroxicloroquina aumentou significativamente a eficiência de eliminação do vírus.</p> <p>Nota: seguimento clínico e ocorrência de efeitos colaterais não foram discutidos no artigo; não randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, e relato subótimo de métodos e desfechos.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>
<p>Gautret¹⁸; observacional (estudo observacional não comparativo e não controlado); 2020</p>	<p>200 mg de HCQ três vezes por dia por dez dias combinados a AZ (500 mg no D1 e 250 mg por dia, 4 dias seguintes); 80; mediana 52,5 52,5%</p>	<p>Câncer 6,3%, diabetes 11,2%, coronariopatia 7,5%, hipertensão 16,3%, doença respiratória crônica 10%, obesidade 5%; tratamento imunossupressor 5%, tratamento com anti- inflamatórios não esteroides 2,5%</p>	<p>Carga viral nasofaríngea testada por qPCR e negativa no dia 8 em 93,7% dos pacientes, não contagiosidade (com valor de Ct<34 no PCR) no dia 10 em 98,7%, culturas virais negativas no dia 5 em 98,7%, e o tempo médio de internação na UTI (dias) foi de 4,6 dias ± 2,1 SD (n=65). Os pesquisadores relataram que os pacientes rapidamente tiveram alta dos ambientes altamente contaminados, com um tempo de internação médio de 5 dias.</p> <p>Nota: julgou-se que o estudo tem alto risco de viés nas estimativas devido ao desenho observacional de série de casos, sem grupo controle. Com base nos relatos, a coorte parece ser mais jovem e o sistema de classificação de risco NEWS colocou todos como risco muito baixo de deterioração, permitindo que se especulasse sobre a possibilidade de eles se recuperarem por conta própria. Este grupo parece ser de pacientes com quadro leve de COVID-19. Os pacientes podem ter se recuperado por conta própria; não-randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, relato subótimo de métodos e desfechos.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>
<p>Molina¹⁹; observacional (revisão narrativa); 2020 (submetido ao NEJM para revisão por pares, na forma de resumo, disponível no blog citado)</p>	<p>HCQ 600 mg/d por 10 dias e AZ 500 mg Dia 1 e 250 mg dias 2 a 5; 11; 58,7 média, 64% HCQ x 31 controles);</p>	<p>Nenhuma relatada; nenhum relatado</p>	<p>Em um paciente, a hidroxicloroquina com azitromicina foi suspensa após 4 dias devido ao prolongamento do intervalo QT de 405 ms antes do tratamento para 460 e 470 ms com o tratamento combinado; os autores relatam que, nos 10 pacientes vivos, mais de um swab de nasofaringe foi positivo para RNA de COVID-19 em 8 de 10 pacientes (80%) nos dias 5 a 6 após o início do tratamento. Os pesquisadores também questionaram o único óbito e as 3 transferências para UTI¹⁴, que apontam para um desfecho clínico pior. Eles concluem que “não há evidência de atividade antiviral potente ou benefício clínico da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina para o tratamento de nossos pacientes internados com quadro grave de COVID-19”.</p> <p>Nota: foi uma pequena série consecutiva de pacientes acompanhados para avaliação da resposta ao tratamento, com alto risco de viés nas estimativas; não randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, e relato</p> <p>Nota: este artigo foi citado em um blog e parece ser um manuscrito pronto submetido ao NEJM; consideramos os dados importantes, com perspectivas relevantes, mas não queremos que esta referência ou material seja citado sem menção dos autores originais; as informações incluídas aqui foram retiradas do blog conforme a referência (https://blogs.sciencemag.org/pipeline/about-derek-lowel)</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>

OBSERVACIONAL (clínico)				
<p>Gautret¹⁷; observacional (estudo aberto, não randomizado); 2020</p>	<p>HCQ 600 mg ao dia 6 d n=26 (adição de AZ dependendo da apresentação clínica); 42; 26 HCQ, 16 controles; 45,1 ± 22,0 (média/SD); 41,7%</p>	<p>Nenhuma relatada; nenhum relatado</p>	<p>Os pesquisadores relataram que 6 pacientes eram assintomáticos, 22 tinham sintomas de infecção do trato respiratório superior e 8 tinham sintomas de infecção do trato respiratório inferior. Vinte casos foram tratados neste estudo e mostraram uma redução significativa na carga viral no D 6 após a inclusão, em comparação aos controles, e uma duração média da presença do vírus muito menor do que relatado para pacientes não tratados na literatura. A adição de azitromicina (Z-Pak) à hidroxicloroquina aumentou significativamente a eficiência de eliminação do vírus.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>
<p>Gautret¹⁸; observacional (estudo observacional não comparativo e não controlado); 2020</p>	<p>200 mg de HCQ três vezes por dia por dez dias combinados a AZ (500 mg no D1 e 250 mg por dia, 4 dias seguintes); 80; mediana 52,5 52,5%</p>	<p>Câncer 6,3%, diabetes 11,2%, coronariopatia 7,5%, hipertensão 16,3%, doença respiratória crônica 10%, obesidade 5%; tratamento imunossupressor 5%, tratamento com anti- inflamatórios não esteroides 2,5%</p>	<p>Carga viral nasofaríngea testada por qPCR e negativa no dia 8 em 93,7% dos pacientes, não contagiosidade (com valor de Ct<34 no PCR) no dia 10 em 98,7%, culturas virais negativas no dia 5 em 98,7%, e o tempo médio de internação na UTI (dias) foi de 4,6 dias ± 2,1 SD (n=65). Os pesquisadores relataram que os pacientes rapidamente tiveram alta dos ambientes altamente contaminados, com um tempo de internação médio de 5 dias.</p> <p>Nota: julgou-se que o estudo tem alto risco de viés nas estimativas devido ao desenho observacional de série de casos, sem grupo controle. Com base nos relatos, a coorte parece ser mais jovem e o sistema de classificação de risco NEWS colocou todos como risco muito baixo de deterioração, permitindo que se especulasse sobre a possibilidade de eles se recuperarem por conta própria. Este grupo parece ser de pacientes com quadro leve de COVID-19. Os pacientes podem ter se recuperado por conta própria; não-randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, relato subótimo de métodos e desfechos.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>
<p>Molina¹⁹; observacional (revisão narrativa); 2020</p>	<p>HCQ 600 mg/d por 10 dias e AZ 500 mg Dia 1 e 250 mg dias 2 a 5; 11; 58,7 média, 64%</p>	<p>Nenhuma relatada; nenhum relatado</p>	<p>Em um paciente, a hidroxicloroquina com azitromicina foi suspensa após 4 dias devido ao prolongamento do intervalo QT de 405 ms antes do tratamento para 460 e 470 ms com o tratamento combinado; os autores relatam que, nos 10 pacientes vivos, mais de um swab de nasofaringe foi positivo para RNA de COVID-19 em 8 de 10 pacientes (80%) nos dias 5 a 6 após o início do tratamento. Os pesquisadores também questionaram o único óbito e as 3 transferências para UTI¹⁴, que apontam para um desfecho clínico pior. Eles concluem que “não há evidência de atividade antiviral potente ou benefício clínico da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina para o tratamento de nossos pacientes internados com quadro grave de COVID-19”.</p> <p>Nota: foi uma pequena série consecutiva de pacientes acompanhados para avaliação da resposta ao tratamento, com alto risco de viés nas estimativas; não randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, e relato subótimo de métodos e desfechos.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>

<p>Lane²⁰; coorte de rede e série de casos; 2020</p>	<p>Estudo de coorte de rede e série de casos autocontrolados envolvendo 956.374 e 310.350 usuários de HCQ e sulfasalazina, e 323.122 e 351.956 usuários de HCQ- azitromicina e HCQ- amoxicilina.</p>	<p>SRAG 58%, DOPC 5%, depressão 14,5%, diabetes 13,2%, hiperlipidemia 30%, pneumonia 5,7%, lesão renal 4,2%, ITU 14,2%</p>	<p>Os dados contemplaram 14 fontes de dados sobre sinistros ou registros médicos eletrônicos da Alemanha, Japão, Holanda, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos. Os pesquisadores não encontraram risco excessivo de EAGs ao se comparar o uso de hidroxiloroquina e sulfasalazina por 30 dias. No entanto, quando a azitromicina foi adicionada à hidroxiloroquina, os pesquisadores relataram um aumento do risco de mortalidade cardiovascular de 30 dias HR 2,19 (IC 95% 1,22-3,94), dor torácica/angina HR 1,15 (IC 95% 1,05-1,26) e insuficiência cardíaca HR 1,22 (IC 95% 1,02-1,45)). A conclusão foi que o tratamento de curta duração com hidroxiloroquina é seguro, mas a adição de azitromicina pode induzir insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular, provavelmente devido a efeitos sinérgicos no intervalo QT. Os pesquisadores recomendaram cautela no uso dessa combinação para COVID-19.</p> <p>Nota: métodos muito confusos, não-randomizado, com presença de confundidores, não comparativos de forma ótima (p. ex. não foi relatada hidroxiloroquina comparada a hidroxiloroquina com azitromicina), relato subótimo de métodos e desfechos.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>
<p>Chorin²¹; observacional (estudo de coorte retrospectivo); 2020</p>	<p>HQC com azitromicina; 84; média 63 +15; 74%</p>	<p>Coronariopatia 11%, hipertensão 65%, DRC 7%, diabetes 20%, DPOC 8% insuficiência cardíaca congestiva 2%; Levofloxacina, Lopinavir/Ritonavir ou Tacrolimus 8%, Norepinefrina, Fenilefrina ou Vasopressina 13%, Amiodarona 7%</p>	<p>O intervalo QTc foi prolongado em comparação à linha de base (máximo nos dias 3-4) e em 25 pacientes, o intervalo QTc aumentou mais de 40ms. Eles observaram também que em 9 pacientes (11%), o intervalo QTc aumentou para >500 ms, indicativo de um grupo de alto risco para arritmia maligna e morte súbita cardíaca.</p> <p>Nota: não randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, relato subótimo de métodos e desfechos.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>
<p>Mahévas²²; observacional (estudo de coorte retrospectivo); 2020</p>	<p>HCQ em dose diária de 600 mg nas primeiras 48 horas após a internação comparado ao tratamento sem HCQ; 181; mediana 60 anos (IQ: 52 a 68 anos); 71,1%</p> <p>Nota: no grupo da HCQ, 20% receberam azitromicina concomitante.</p>	<p>Doença respiratória 11%, insuficiência cardíaca 3,3%, hipertensão (doenças cardiovasculares) 51,9%, diabetes 8,3%, DRC 5%, imunodepressão 11,6%; nenhum relatado</p>	<p>Em termos de óbitos ou transferência para UTI, 19% x 21,6% ocorreram no grupo de tratamento com HCQ x sem HCQ, respectivamente (RR 0,93 (0,48 a 1,81)), A mortalidade de 7 dias foi de 3,6% no grupo com HCQ x 4,1% no grupo sem HCQ (RR 0,61 (0,13 a 2,90)), ocorrência de síndrome respiratória aguda grave, 28,6% no grupo com HCQ x 24,1% no grupo sem HCQ (RR 1,15 (0,66 a 2,01)); nos 84 pacientes tratados com HCQ nas primeiras 48 horas, 8 (9,5%) apresentaram alterações no ECG exigindo suspensão da HCQ após mediana de 4 dias (3-9) do início do tratamento.</p> <p>Nota: uma das metodologias mais fortes dentre as pesquisas publicadas de COVID-19; a abordagem de ponderação pelo inverso da probabilidade de tratamento (IPTW) foi usada para aproximar a randomização e tentar balancear as diferenças nas variáveis prognósticas basais entre os grupos de tratamento; algumas variáveis prognósticas potencialmente importantes não foram balanceadas na modelagem; em termos gerais, não randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, e não comparativo de forma ótima.</p>	<p>Baixo-moderado; Certeza muito baixa¹</p>

<p>Magagnoli⁴²; observacional (estudo de análise retrospectiva); 2020</p>	<p>Uma de três coortes com base na exposição à hidroxiquina (HC) e azitromicina (AZ): 1) tratados com HC (97); 2) tratados com HC-AZ (113); ou 3) tratados sem HC (158), todos receberam tratamento padrão de suporte; 368; mediana de idade (IIQ) HC 70 (60-75), HC + AZ 68 (59-74), sem HC 69 (59-75); 100%</p>	<p>Hiperlipidemia 15,7%, asma 5,9%, 4,9%, insuficiência cardíaca congestiva 20,4%, doença vascular periférica 17,4%, doença vascular periférica 12,8%, DPOC 19,6%, diabetes 67,6%, doença renal 25%, câncer 16%, doença hepática 1,1%, inibidor da ECA 13,9%, BRAs 8.9%</p>	<p>27 óbitos (27,8%) grupo HC, 25 óbitos (22,1%) grupo HC+AZ, 18 óbitos (11,4%) grupo sem HC, ventilação mecânica no grupo HC, 6,9% no grupo HC+AZ e 14,1% no grupo sem HC (Tabela 4). Em relação ao grupo sem HC, o risco de mortalidade por qualquer causa no grupo HC (HR ajustado 2,61; IC 95% 1,10 a 6,17; p=0,03) foi mais alto, mas não no grupo HC+AZ (HR ajustado 1,14; IC 95% 0,56 a 2,32; P=0,72), sem diferença significativa no risco de ventilação tanto no grupo HC (HR ajustado 1,43; IC 95% 0,53 a 3,79; p=0,48) quanto no grupo HC+AZ (HR ajustado 0,43; IC 95% 0,16 a 1,12; p=0,09), comparado ao grupo sem HC; não há evidência de que a HCQ, com ou sem AZ, reduziu o risco de ventilação mecânica e houve associação de aumento na mortalidade global no grupo de HCQ em monoterapia.</p> <p>Nota: ajustado para um grande número de confundidores incluindo comorbidades, medicamentos, alterações clínicas e laboratoriais; no entanto, mesmo com o ajuste de escore de propensão para um grande número de confundidores relevantes, não é possível desconsiderar a possibilidade de viés de seleção ou confundimento residual; 100% do sexo masculino com mediana de idade acima de 65 anos, portanto não se aplica diretamente a mulheres ou populações mais jovens de pacientes internados; a maioria eram negros; amostra pequena, poucos eventos, embora os dados relatados tenham sido superiores aos da COVID-19 no geral.</p>	<p>Alto; Certeza muito baixa¹</p>
--	---	---	---	--

Corticoesteroides

As evidências disponíveis não são suficientes para se chegar a uma conclusão sobre benefícios e riscos. A efetividade está sendo avaliada em vários estudos clínicos randomizados.

OBSERVACIONAL (clínico)

<p>Lu²³; observacional (estudo de coorte retrospectivo); 2020</p>	<p>Corticoesteróide (metilprednisolona, dexametasona e hidrocortisona) x nenhum medicamento; 61 (31:31); média 57,5; 52%</p>	<p>Hipertensão 45%, diabetes 17,7%, DCV 6,5%, DPOC 1,5%; oseltamivir, arbidol, lopinavir /ritonavir, ganciclovir, interferon-α</p>	<p>A mortalidade de 28 dias foi 39% (12 de 31) nos tratados e 16% (5 de 31) nos controles (P=0,09). A dose mais alta de corticoesteróides teve associação significativa a um risco elevado de mortalidade (P=0,003) nos casos pareados após ajuste para duração da administração; cada aumento de 10 miligramas na dose da hidrocortisona foi associado a um risco de mortalidade adicional de 4% (HR ajustado: 1,04, IC 95%: 1,01-1,07).</p> <p>Nota: não randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, relato subótimo de métodos e desfechos.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>
--	--	--	---	--

REVISÃO SISTEMÁTICA/ META-ANÁLISE (evidências clínicas)

<p>Mammen³⁹; meta-análise; 2020</p>	<p>7 ECRs com foco em SRAG e não diretamente pacientes de COVID-19 com SRAG; investigação de tratamento com corticoesteróides (hidrocortisona, metilprednisolona, dexametasona ou budesonida inalatória) comparado a sem corticoesteróides; n=851 pacientes; em geral pacientes > 50 anos de idade e hospitalizados; em geral >50 anos</p>	<p>Não estudado; não estudado</p>	<p>Três de sete estudos (43%) que incluíram 51,5% da amostra total tiveram baixo risco de viés. A perda de seguimento foi rara: seis estudos (85,7%) tiveram seguimento quase completo com perda considerada não geradora de viés, e julgamos que em apenas um estudo houve evasão maior que 5%; os corticoesteróides reduziram a mortalidade por todas as causas (razão de risco [RR] 0,75, IC 95%: 0,59 a 0,95, p=0,02, certeza moderada) e a duração da ventilação mecânica (diferença média [DM] -4,93 dias, IC 95%: -7,81 dias a -2,06 dias, p<0,001, certeza baixa), e aumentaram os dias sem ventilador (VFD) (DM 4,28 dias, IC 95%: 2,67 dias a 5,88 dias, p<0,001, certeza moderada), em comparado ao placebo.</p> <p>Os corticoesteróides também aumentaram o risco de hiperglicemia (RR 1,12%, IC 95%: 1,01 a 1,24, p=0,03, certeza moderada), e o efeito na fraqueza neuromuscular não foi claro (RR 1,30, IC 95% 0,80 a 2,11, p=0,28, certeza baixa).</p>	<p>Baixo⁵; mortalidade, certeza moderada duração da ventilação mecânica, certeza baixa aumento nos dias sem ventilador, moderada risco de hiperglicemia, moderada fraqueza neuromuscular, baixa</p>
--	--	-----------------------------------	--	--

Plasma Convalescente (PC)

As evidências disponíveis não são suficientes para se chegar a uma conclusão sobre benefícios e riscos.
A efetividade está sendo avaliada em vários estudos clínicos randomizados.

OBSERVACIONAL (clínico)				
Shen ²⁵ ; série de casos; 2020	Plasma convalescente (PC) para todos; 5; faixa etária 36-73 anos; 60% Nota: PC administrado a todos entre 10 e 22 dias após a internação	1 tem hipertensão e insuficiência mitral antivirais (lopinavir/ritonavir; interferon alfa-1b; favipiravir; arbidol; darunavir) e corticoesteróide metilprednisolona	Após a transfusão de plasma, a temperatura corporal normalizou em até 3 dias em 4 de 5 pacientes, o SOFA score diminuiu, e o PAO2/FIO2 aumentou em até 12 dias (variação 172-276 antes e 284-366 depois). As cargas virais também diminuíram e negativaram até 12 dias após a transfusão, e o ELISA e os anticorpos neutralizantes específicos para SARS-CoV-2 aumentaram após a transfusão (variação 40-60 antes e 80-320 no dia 7). A SRAG resolveu-se em 4 pacientes 12 dias após a transfusão, e 3 pacientes foram desmamados da ventilação mecânica até 2 semanas após o tratamento. Dos 5 pacientes, 3 tiveram alta do hospital (tempo de internação: 53, 51 e 55 dias), e 2 estão em condição estável 37 dias após a transfusão. Nota: não-randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, relato subótimo de métodos e desfechos.	Alto; GRADE não aplicado
Duan ²⁶ ; série de casos; 2020	PC para todos; 10; a mediana de idade foi 52,5 anos (IQ 45,0–59,5); 60%	Hipertensão 30%, doença cardiovascular e cerebrovascular 10%; arbidol, ribavirina, remdesivir, Interferon- α , oseltamivir, peramivir e corticoesteróide metilprednisolona	Após a transfusão, o nível de anticorpos neutralizantes aumentou rapidamente para 1:640 em cinco casos e manteve-se alto (1:640) no restante dos casos. Os pesquisadores relataram que os sintomas clínicos melhoraram consideravelmente. Também observaram um aumento na saturação da oxihemoglobina em até 3 dias. Diversos parâmetros apresentaram tendência de melhora em comparação ao período pré-transfusão. Os parâmetros que apresentaram melhora incluíram “aumento das contagens de linfócitos e redução da proteína C reativa. Exames radiológicos mostraram diferentes graus de absorção das lesões pulmonares em 7 dias. A carga viral ficou indetectável após a transfusão em sete pacientes que tinham viremia prévia”. Não houve efeitos adversos graves. Nota: pre-print, não-randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, relato subótimo de métodos e desfechos.	Alto; GRADE não aplicado
Zhang ²⁷ ; série de casos; 2020	PC para todos; 4; 31, 55, 69, 73 anos de idade e sexo F, M, M e F gestante, respectivamente	Nenhuma relatada; arbidol, lopinavir-ritonavir, ribavirina, inalação com interferon- α , oseltamivir, albumina, zadaxina e imunoglobulina, medicamentos antibacterianos e antifúngicos	Os pesquisadores não relataram reações adversas graves e todos os 4 pacientes se recuperaram da COVID-19. Nota: não randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, relato subótimo de métodos e desfechos.	Alto; GRADE não aplicado
Pei ²⁹ ; série de casos; 2020	PC para os 3 pacientes; 3; não relatada; não relatado	Não relatada; não relatado	Houve 2 pacientes com negatificação e 1 falha devido a choque anafilático (tratamento suspenso); o primeiro paciente tratado no dia 12 após a internação desenvolveu quadro grave, recebeu um segundo tratamento, e melhorou consideravelmente (teste de ácido nucleico negatizou e sintomas melhoraram) e atendeu os critérios de alta no dia 26; o segundo paciente foi tratado no dia 27, o teste de ácido nucleico negatizou 4 dias depois; o terceiro paciente era uma gestante de 51 anos que teve choque anafilático e o tratamento com PC foi suspenso). Nota: pre-print, apenas 3 pacientes, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, relato subótimo de métodos e desfechos.	Alto; GRADE não aplicado

Shi ⁴⁸ ; série de casos; 2020	1 paciente, sexo feminino, 50 anos de idade	Terapia com antiviral mais interferon- α 2b, seguido por lopinavir e ritonavir e ceftriaxona empírica	IVIG (20g) e timalfasina foram iniciados, também foi iniciado corticosteroide (metilprednisolona intravenosa 80 mg) e reduzido pela metade para 40 mg dois dias depois, os sintomas deterioraram e a ceftriaxona foi substituída por piperacilina-tazobactam; foi iniciada administração de três sessões consecutivas de PF com 6000 ml de plasma (plasma congelado usado como única solução de reposição) seguido por 20g de IVIG do Dia 14 ao Dia 17 após a intervenção; quase todos os sintomas foram rapidamente aliviados, com três sessões consecutivas de tratamento com PF; não foram vistos eventos adversos ou complicações durante o tratamento com PF; o índice de oxigenação aumentou com saturação de oxigênio de 96%; o paciente estava respirando oxigênio do ar ambiente e a pressão arterial foi restabelecida.	Alto; GRADE não aplicado
--	---	--	---	--------------------------------

Umifenovir/arbidozol (antiviral)

As evidências disponíveis não são suficientes para se chegar a uma conclusão sobre benefícios e riscos.
A efetividade está sendo avaliada em vários estudos clínicos randomizados.

ECR (clínico)				
Li ³⁰ ; ECR; 2020	Lopinavir/ritonavir (LPV/r) x arbidol x controle; 44 (21, 16, 7 respectivamente); média 49,4 anos; 50%	Algum tipo de doença de base 34%; gama globulina 11,3%, glicocorticoides 22,7%	A mediana de tempo de negatização do ácido nucleico de SARS-CoV-2 foi de 8,5 (IIQ 3; 13) dias no grupo de LPV/r, 7 (IIQ 3; 10,5) dias no grupo de arbidol e 4 (IIQ 3; 10,5) dias no grupo controle (p=0,751). Os pesquisadores relataram que não houve diferenças estatísticas entre os três grupos na frequência de efeito antipirético, alívio da tosse, melhora na TC de tórax ou taxa de deterioração do estado clínico (todos com p > 0,05). Cinco (23,8%) pacientes do grupo LPV/r tiveram eventos adversos durante o período de seguimento, em comparação a nenhum nos outros grupos. Nota: pre-print, randomização subótima, ocultação da alocação, modo cego, amostra pequena, poucos eventos, atribuição de co-tratamento não balanceada, e uso de comparador ativo com efetividade desconhecida para COVID-19.	Alto; Certeza baixa ¹
Chen ³¹ ; ECR; 2020	Favipiravir x Arbidol ECR aberto; 236 (116 favipiravir, 120 arbidol); não ficou claro; 46,6%	Hipertensão 27,9%, 11,4% diabetes; comprimidos de cloridrato de moxifloxacina, cefalosporinas, medicamentos antivirais que não os experimentais, glicocorticoide e albumina do soro humano.	Não houve diferença significativa na taxa de recuperação clínica após 7 dias, sendo que 71 (61%) se recuperaram no grupo do favipiravir e 62 (52%) no grupo do arbidol. Dos pacientes com hipertensão e/ou diabetes, 23 (54,76) recuperaram-se no grupo favipiravir e 18 (51,43) no grupo do arbidol (sem diferença significativa). Não houve óbitos em nenhum dos grupos e houve 1 insuficiência respiratória no grupo do favipiravir e 4 (3,33) no grupo do arbidol. Os pesquisadores relataram 37 eventos adversos no grupo do favipiravir e 28 no grupo do arbidol. Os dados relatados neste estudo foram muito insatisfatórios e a metodologia foi fraca. Embora tenha sido descrito dessa forma, este estudo não foi randomizado. Não há descrição adequada da randomização, ocultação da alocação ou mascaramento. Nota: pre-print, randomização subótima, ocultação da alocação, modo cego, amostra pequena, poucos eventos, atribuição de co-tratamento não balanceada, e uso de comparador ativo com efetividade desconhecida para COVID-19.	Alto; certeza muito baixa ¹

OBSERVACIONAL (clínico)				
Deng ³² ; observacional (estudo de coorte retrospectivo); 2020	Arbidol combinado ao LPV/r (n=16) x LPV/r em monoterapia (n=17); 33; média 44,5; 51,5%	A mediana de comorbidades foi 0,7 (variação 0-2); terapia com corticosteroide; diversos agentes antibióticos; vasopressores.	Os pesquisadores relataram que a COVID-19 não foi detectada nas amostras nasofaríngeas de 12 de 16 pacientes (75%) no grupo da combinação após 7 dias, em comparação a 6 de 17 (35%) no grupo da monoterapia (p < 0,05). "Após 14 dias, em 15 (94%) de 16 e 9 (52,9%) de 17, respectivamente, não foi possível detectar o SARS-CoV-2 (p < 0,05)". Os autores relataram melhora na TC de tórax de 16 pacientes (69%) no grupo da combinação após 7 dias, em comparação a 5 de 17 (29%) do grupo da monoterapia (p < 0,05). Nota: A amostra foi muito pequena (n=33) e o desenho foi retrospectivo e não randomizado, ou seja, um desenho fraco; de modo geral, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, relato subótimo de métodos e desfechos, e uso de comparativo ativo com efetividade desconhecida para COVID-19.	Alto; certeza muito baixa ¹

Wang ³³ ; observacional (série de casos retrospectivos); 2020	Arbidol x sem arbidol; 67; mediana 42,0(35,0-62,0); 46%	Hipertensão 13%, doença cardiovascular 12%, diabetes 10%, DPOC 6%, tumor maligno 6%, asma 3%, hepatite crônica 1%; antivirais, antibióticos, antifúngicos, corticosteroides	A taxa de mortalidade foi de 7,5%. Os pacientes foram divididos em um grupo de SpO ₂ ≥90% (n=55) e outro de SpO ₂ < 90% n=14; todos os óbitos ocorreram no grupo SpO ₂ < 90%, mediana de idade do grupo SpO ₂ <90% foi 70,5, IIQ 62-77, o grupo SpO ₂ <90% teve mais comorbidades (inclusive os 5 óbitos) que o grupo SpO ₂ ≥90%, 36% x 7%, p=0,014, doença cardiovascular 36% x 5%; p=0,07; diabetes 43% x 2% p<0,001. O grupo SpO ₂ < 90% teve mais febre e dispneia; nenhum paciente tratado com arbidol (n=36 pacientes) foi a óbito, e os 5 óbitos ocorreram no grupo que não recebeu arbidol (n=31 pacientes). O estudo mostrou que idosos com doenças de base tiveram um maior risco de mortalidade. Nota: não-randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de e forma ótima, e relato subótimo de métodos e desfechos.	Alto; certeza muito baixa ¹
Liu ³⁷ ; observacional (estudo de coorte retrospectivo); 2020	Arbidol x sem arbidol; 257; média 59,1; 51,4%	52,1% doenças pre-existentes; não relatado claramente	Os pacientes tratados com arbidol tiveram um nível de SpO ₂ ligeiramente maior e uma área de lesão menor. A mortalidade foi 7% entre os pacientes tratados com arbidol x 24,70% entre os não tratados; ajuste para gênero, doença preexistente, log (idade), log (SpO ₂), log (tamanho da lesão), log (dados da internação) e hospital, a OR foi de 0,169 (IC 95% 0,07 a 0,34) para arbidol; em termos de tamanho da lesão com base na TC de tórax e ajuste para características do paciente e uso de antivirais, a razão do tamanho da lesão depois x antes do tratamento foi de 85,2% (IC 95% 74,4- 97,5; p=0,02) daquela dos pacientes não tratados com arbidol, o que indica uma absorção muito mais rápida da lesão. Embora os métodos e a análise tenham sido bastante confusos e insatisfatórios de modo geral, o estudo relatou que o arbidol teve associação significativa a uma redução de mortalidade entre pacientes de COVID-19 internados; relatou também que a combinação de arbidol e oseltamivir foi associada a uma redução da mortalidade, sem benefício do Lopinavir/Ritonavir. Nota: não-randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra não necessariamente representativa da população clínica, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, e relato subótimo de métodos e desfechos.	Alto; certeza muito baixa ¹

Inibidor de protease lopinavir/ritonavir (LPV/r)

As evidências disponíveis não são suficientes para se chegar a uma conclusão sobre benefícios e riscos.

A efetividade está sendo avaliada em vários estudos clínicos randomizados.

ECR (clínico)				
Li ³⁰ ; ECR; 2020	Lopinavir/ritonavir (LPV/r) x arbidol x controle; 44 (21, 16, 7 respectivamente); média 49,4 anos; 50%	Algum tipo de doença de base 34%; gama globulina 11,3%, glicocorticoides 22,7%	A mediana de tempo de negatificação do ácido nucleico de SARS- CoV- 2 foi de 8,5 (IIQ 3; 13) dias no grupo de LPV/r, 7 (IIQ 3; 10,5) dias no grupo de arbidol e 4 (IIQ 3; 10,5) dias no grupo controle (p=0,751). Os pesquisadores relataram que não houve diferenças estatísticas entre os três grupos na frequência de efeito antipirético, alívio da tosse, melhora na TC de tórax ou taxa de deterioração do estado clínico (todos com p > 0,05). Cinco (23,8%) pacientes do grupo LPV/r tiveram eventos adversos durante o período de seguimento, em comparação a nenhum nos outros grupos. Nota: pre-print, randomização subótima, ocultação da alocação, modo cego, amostra pequena, poucos eventos, atribuição de co-tratamento não balanceada, e uso de comparador ativo com efetividade desconhecida para COVID-19.	Alto; Certeza baixa ¹

<p>Huang¹⁴; ECR; 2020</p>	<p>500 mg por via oral duas vezes ao dia Cloroquina (n=10) x Lopinavir/Ritonavir 400/100mg (n=12) por 10 dias; 22; média 44,0 (36,5 a 57,5); 59,1%</p>	<p>Nenhuma relatada; nenhum relatado</p>	<p>Usando RT-PCR, no dia 13, todos os pacientes do grupo cloroquina tiveram resultado negativo, e 11 de 12 no grupo controle (lopinavir/ritonavir) tiveram resultado negativo no dia 14. Na CT de pulmão no dia 9, 6 pacientes do grupo da cloroquina atingiram clarificação do pulmão em comparação a 2 no outro grupo. No dia 14, a razão de taxas com base nas imagens de TC do grupo da cloroquina foi 2,21, IC 95% (0,81-6,62) em relação ao grupo controle. Cinco pacientes do grupo da cloroquina tiveram eventos adversos, em comparação a nenhum paciente no grupo controle.</p> <p>Nota: este pequeno ECR parece demonstrar uma maior efetividade da cloroquina comparada ao lopinavir/ritonavir em pacientes com quadro moderado a grave de COVID-19; de modo geral, randomização subótima, ocultação da alocação, modo cego, amostra pequena, poucos eventos e uso de comparador ativo com efetividade incerta como tratamento contra a COVID-19.</p>	<p>Alto; Certeza muito baixa¹</p>
<p>Cao³⁶; ECR; 2020</p>	<p>LPV/r (400 mg e 100 mg, respectivamente) duas vezes ao dia por 14 dias, além do tratamento padrão, comparado a somente tratamento padrão; 100 (99 grupo experimental 100 controle); mediana 58 anos IIQ 49 a 68 anos; 60,3%</p>	<p>Diabetes 11,6%, cerebrovascular 6,5%, câncer 3%; interferon no momento da inclusão 11,1%, vasopressores 22,1%, glicocorticoides 33,7%, antibióticos 95%</p>	<p>Tempo até a melhora clínica — mediana do número de dias (IIQ) 16,0 (13,0 a 17,0) x 16,0 (15,0 a 18,0); Mortalidade de 28 dias — número (%) n=19 (19,2) x 25 (25,0) do grupo experimental x controle, respectivamente; Melhora clínica — número (%) dia 28 n=78 (78.8) x 70 (70.0); Tempo de UTI — mediana do número de dias (IIQ) 6 (2 a 11) x 11 (7 a 17); Tempo de internação hospitalar — mediana do número de dias (IIQ) 14 (12 a 17) x 16 (13 a 18) A mediana do intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a randomização foi de 13 dias (IIQ 11 a 16 dias).</p> <p>Nota: desenho aberto, sem modo cego, cargas virais não balanceadas entre os grupos com cargas virais basais mais altas no grupo LPV/r, amostra pequena e poucos eventos.</p>	<p>Alto; Certeza baixa⁴</p>
<p>OBSERVACIONAL (clínico)</p>				
<p>Ye³⁵; observacional; 2020</p>	<p>LPV/r x somente medicamentos adjuvantes sem LPV/r (somente adjuvantes); 47 (42 em tratamento x 5 controles); idade entre 5 e 68, dos quais 9 abaixo de 30 anos e 38 acima de 30; 42%</p>	<p>Hipertensão 17%, diabetes 17%; arbidol, moxifloxacina</p>	<p>Melhora na temperatura corporal de ambos os grupos da data da internação até o dia 10 do tratamento; a temperatura corporal do grupo experimental diminuiu mais rapidamente que a do grupo controle, alguma redução nas proporções de leucócitos, linfócitos e proteína C reativa no grupo experimental x controle, proporção com alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase alteradas foi mais baixa no grupo experimental x controle; menor número de dias até o teste negativo no grupo experimental.</p> <p>Nota: não-randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra não necessariamente representativa da população clínica, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, e relato subótimo de métodos e desfechos.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>
<p>Deng³²; observacional (estudo de coorte retrospectivo); 2020</p>	<p>Arbidol combinado ao LPV/r (n=16) x LPV/r em monoterapia (n=17); 33; média 44,5; 51,5%</p>	<p>A mediana de comorbidades foi 0,7 (variação 0-2); terapia com corticosteroide; diversos agentes antibióticos; vasopressores.</p>	<p>A COVID-19 não foi detectada nas amostras nasofaríngeas de 12 de 16 pacientes (75%) no grupo da combinação de arbidol e LPV/r após 7 dias, em comparação a 6 de 17 (35%) no grupo da monoterapia (p < 0,05). “Após 14 dias, em 15 (94%) de 16 e 9 (52,9%) de 17, respectivamente, não foi possível detectar o SARS-CoV-2 (p < 0,05)”. Os autores relataram melhora na TC de tórax de 16 pacientes (69%) no grupo da combinação após 7 dias, em comparação a 5 de 17 (29%) do grupo da monoterapia (p < 0,05). A amostra foi muito pequena (n=33) e o desenho foi retrospectivo e não randomizado, ou seja, um desenho fraco.</p> <p>Nota: não randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, relato subótimo de métodos e desfechos e uso de comparador ativo com efetividade desconhecida para COVID-19.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>

Interferon-alfa α

Não há evidência de qualidade que corrobore uma recomendação para uso terapêutico. A efetividade está sendo avaliada em estudos clínicos randomizados.

OBSERVACIONAL (clínico)

<p>Meng³⁸; observacional; 2020</p>	<p>Profissionais médicos, grupo de baixo risco tratado com rhIFN-α em solução nasal por 28 dias (n=2.415) x grupo de alto risco, tratado com rhIFN-α em solução nasal combinado a timosina-α1, uma vez por semana (n=529); 2.944; 34,6; 30%</p>	<p>Não relatadas; não relatados</p>	<p>Não houve novos casos de pneumonia por COVID-19 durante o acompanhamento do grupo de baixo risco, e nenhum novo caso foi observado no grupo de alto risco. Os efeitos adversos em alguns poucos profissionais incluíram irritação temporária que se resolveu logo após o aparecimento. Os pesquisadores sugerem que em profissionais da saúde de baixo e alto risco, sem os equipamentos de proteção adequados (primeiro e segundo níveis) e com baixo risco inicial, a solução nasal de IFN-α, com ou sem timosina alfa, conseguiu efetivamente prevenir a COVID-19. Não há dados de testes realizados antes e depois do fim do estudo, o que dá margem a muitas dúvidas.</p> <p>Nota: não randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, poucos eventos, não comparativos de forma ótima, e relato subótimo de métodos e desfechos. Além disso, o uso da timosina-α, um agente com efetividade desconhecida para COVID-19, obscurece o efeito do tratamento.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>
---	---	-------------------------------------	--	--

Interferon-beta β

Não há evidência de qualidade que corrobore uma recomendação para uso terapêutico. A efetividade está sendo avaliada em vários estudos clínicos randomizados.

REVISÃO SISTEMÁTICA/ META-ANÁLISE (evidências clínicas)

<p>Mammen⁴⁰; meta-análise; 2020</p>	<p>2 ECRs com foco em SRAG e não diretamente em pacientes de COVID-19 com SRAG; investigação de tratamento com ou sem interferon-beta; n=392 pacientes; não relatada; não relatada</p>	<p>Não estudadas; não estudados</p>	<p>Uso do IFNβ não levou a diferença significativa na mortalidade hospitalar de 28 dias (razão de risco [RR] 0,59, IC 95%: 0,13 a 2,67; p=0,49, ou nos dias sem ventilador (VFD) (DM 4,85 dias; IC 95%: -3,25 dias a 12,93 dias; p=0,24), comparado ao grupo sem IFNβ. IFNβ também não teve impacto significativo no risco de eventos adversos (RR 0,98%; IC 95%: 0,94 a 1,03; p=0,47). O uso do IFNβ aparentemente não leva a melhora da mortalidade, VFD ou eventos adversos em pacientes com SRAG; baseia-se em dois pequenos estudos com um número limitado de eventos, o que levanta incerteza a respeito do verdadeiro efeito do IFNβ. A análise de um dos estudos revela aumento da mortalidade com o uso concomitante de corticosteroides e IFNβ, indicando que as interações medicamentosas dessa combinação devem ser cuidadosamente consideradas.</p>	<p>Baixa⁵; Mortalidade em 28 dias, certeza muito baixa dias sem ventilador, certeza muito baixa eventos adversos, certeza baixa</p>
--	--	-------------------------------------	--	--

Heparina

Há recomendações específicas sobre o uso de agentes antitrombóticos.^{46 47}

Há estudos em curso que investigam o uso preventivo e terapêutico de agentes antitrombóticos para mitigar eventos tromboticos e hemorrágicos e avaliar as possíveis interações medicamentosas com fármacos experimentais.

OBSERVACIONAL (clínico)

<p>Negri⁴³; observacional, série de casos; 2020</p>	<p>Enoxaparina 1 mg/kg SC a cada 24 horas (uma vez ao dia). Pacientes com clearance de creatinina abaixo de 30 mL/min foram tratados com heparina não fracionada por via subcutânea na dose de 5.000 unidades a cada 8 ou 6 horas; média de 56 \pm 17; 70%</p>	<p>n=15 pacientes tinham diabetes 11%, hipertensão 26%, doença cardíaca 11%, doença pulmonar prévia 7%, câncer 4%, outras 26%; 10 dias de azitromicina (500mg no dia 1, depois 250mg por dia), metilprednisolona 40mg por dia em caso de piora no padrão radiológico e aumento nos níveis séricos de LDH</p>	<p>15 (56%) tiveram alta após média de 7,3 (\pm 4,0) dias, 1 teve alta e perda de seguimento, 9 pacientes (33%) internados na UTI, 3 (33%) tiveram alta posteriormente para a enfermaria após média de 9,3 (\pm 4,5) dias, 8 (30%) precisaram de intubação, metade dos quais (4 pacientes) foram extubados com êxito após média de 10,3 (\pm 1,5) dias de ventilação mecânica e a outra metade (4 pacientes) atualmente em desmame da ventilação, 2 precisaram de traqueostomia; não houve óbitos ou complicações hemorrágicas devido à anticoagulação com heparina.</p> <p>Nota: não randomizado, com presença de confundidores, ajustes ótimos e passos como estratificação e mascaramento não aplicados, amostra pequena, poucos eventos, e não comparativos de forma ótima.</p>	<p>Alto; certeza muito baixa¹</p>
--	---	--	--	--

Ácido α -Lipoico

Não há evidência de qualidade que corrobore a recomendação para uso terapêutico. A efetividade está sendo avaliada em vários estudos clínicos randomizados.

ECR (clínico)				
Zhong ⁴⁴ ; ECR, simples-cego; 2020	Ácido α -lipoico (ALA) n=8 1200 mg/d, infusão intravenosa uma vez ao dia por 7 dias mais tratamento padrão, comparado a infusão de solução salina como placebo n=9 mais tratamento padrão por 7 dias; mediana (IIQ) 63 (59-66); 76,5%	Hipertensão 47%, diabetes 23,5%, coronariopatia 5,9%; nenhum relatado	Os pesquisadores não encontraram diferença significativa no SOFA score entre o grupo placebo e o grupo ALA (p=0,36); a mortalidade de 30 dias por todas as causas foi de 77,8% (7/9) no grupo placebo, e 37,5% (3/8) no grupo ALA (p=0,09). Nota: simples-cego (participantes e profissionais do estudo sabiam da alocação nos grupos), número de pacientes muito pequeno, poucos eventos, randomização, ocultação da alocação não ótima ou pouco clara.	Alto; certeza muito baixa ⁶

Notas e considerações

* as possibilidades são risco de viés (RoB) alto ou moderado-baixo ou baixo; observe que um alto risco para ECRs seria em caso de falhas graves na randomização, ocultação da alocação, modo cego, perda importante de dados, falta de balanceamento na linha de base etc. e para estudos observacionais não-randomizados (um ou dois grupos), seria em caso de ausência de ajustes para confundidores, mascaramento, estratificação etc.

**as possibilidades são certeza alta, moderada, baixa, muito baixa (GRADE); usando o sistema GRADE, os ECRs começam com certeza/qualidade de evidência alta, os estudos observacionais começam com certeza/qualidade de evidência baixa; para imprecisão, o foco é o tamanho da amostra, número de eventos relatados, amplitude dos intervalos de confiança (se relatados); observe que o uso do sistema GRADE nesta aplicação para ECRs e estudos observacionais foca-se principalmente no risco de viés e imprecisão, já que estamos trabalhando com estudos avulsos e os domínios de consistência (heterogeneidade), evidência indireta e viés de publicação não são idealmente aplicáveis. Para desenhos observacionais, considera-se a magnitude do efeito, dose-resposta e confundimento residual plausível.

¹ risco de viés e imprecisão (amostras pequenas, poucos eventos), rebaixamento de um nível para cada (pode-se argumentar que como os estudos observacionais começam com certeza baixa, o risco de viés devido à falta de randomização etc. já foi considerado e não é necessário rebaixar pelo risco de viés; de qualquer forma, um único rebaixamento por imprecisão ainda leva a uma classificação muito baixa; o uso da ferramenta ROBINS-I para risco de viés em estudos não randomizados, que geralmente começam com certeza alta, resulta em uma certeza baixa devido às dificuldades da não randomização etc.).

² o risco de viés para estudos *in vitro* usa a ferramenta OHAT/NTP

url: Manual para realização de uma avaliação de saúde baseada na literatura usando a abordagem OHAT para revisão sistemática e integração de evidências. Disponível online: http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pubs/handbookjan2015_508.pdf no qual são respondidas questões como i) se a dose administrada e o nível de exposição foram adequadamente randomizados ii) se a alocação nos grupos do estudo foi adequadamente ocultada e iii) se é possível ter confiança na caracterização da exposição. As possibilidades são definitivamente alto, provavelmente alto, provavelmente baixo, definitivamente baixo.

³ rebaixamento de um nível por imprecisão devido a uma amostra pequena e/ou pequeno número de eventos.

⁴ rebaixamento por risco de viés atribuído ao desenho aberto e imprecisão atribuída ao tamanho pequeno da amostra e baixo número de eventos; rebaixamento de dois níveis

⁵ Baixo risco de viés com base na aplicação da ferramenta AMSTAR II (url: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php).

⁶ RCT com certeza muito baixa devido a rebaixamento único por risco de viés ou duplo por imprecisão

Anexo

Hidroxicloroquina/cloroquina

Figura 1: Eventos adversos combinados com uso de HCQ / CQ (pré-publicações, sem revisão por pares)

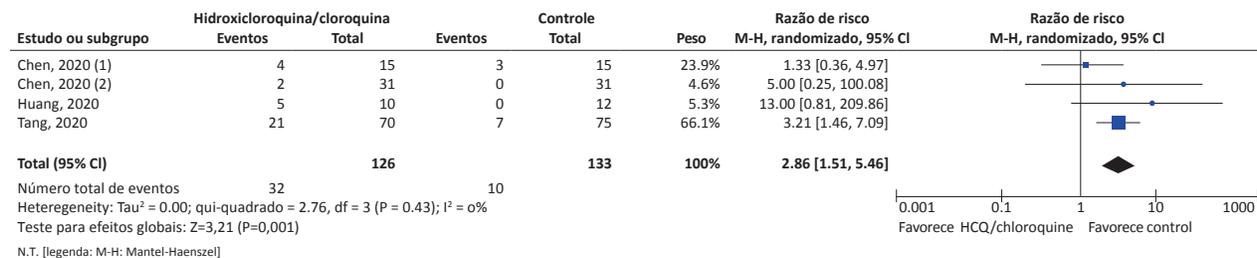


Tabela 1: Nível GRADE de certeza para eventos adversos de hidroxicloroquina /cloroquina (todos combinados)

Número de estudos	Desenho do estudo	Avaliação de certeza					Número de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	hidroxicloroquina / cloroquina	sem HCQ/ CQ ou controle	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Eventos adversos (todos combinados)												
4	estudos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhuma	32/126 (25,4%)	10/133 (7,5%)	RR 2,86 (1,51 a 5,45)	140 a mais por 1000 (de 38 a 335 a mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICA

IC: Intervalo de Confiança; RR: Razão de Risco

Explicações

- ^a randomização pouco clara/ausente, ocultação, modo cego, desfechos subótimos, atribuição de co-tratamento não balanceada,
^b amostra pequena, poucos eventos (OIS - Office of Interoperability and Standards - não atendido)

Referências

1. Bian et al. (2020). Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. url: <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20040691> (Acessado em 5 de abril de 2020).
2. Caly, L., Druce, J.D., Catton, M.G., Jans, D.A., Wagstaff, K.M., The FD Aapproved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*, *Antiviral Research*, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>.
3. Gritti et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory Support. url: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20048561> (Acessado em 6 de abril de 2020).
4. Chen et al. First Clinical Study Using HCV Protease Inhibitor Danoprevir to Treat Naïve and Experienced COVID-19 Patients. url: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20034041> (2020).
5. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, Zhou Y, Zheng X, Yang Y, Li X, Zhang X. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv*. 2020 Feb 14;202003(00026): V1.
6. Q. Cai, M. Yang, D. Liu, J. Chen, D. Shu, J. Xia, X. Liao, Y. Gu, Q. Cai, Y. Yang, C. Shen, X. Li, L. Peng, D. Huang, J. Zhang, S. Zhang, F. Wang, J. Liu, L. Chen, S. Chen, Z. Wang, Z. Zhang, R. Cao, W. Zhong, Y. Liu, L. Liu, Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open- Label Control Study, *Engineering* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>.
7. Chang Chen et al. Pre-publication. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv. url: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v1> (Acessado em 22 de março de 2020).
8. De Meyer et al. Lack of Antiviral Activity of Darunavir against SARS-CoV. url: <https://doi.org/10.1101/2020.04.03.20052548doi> (Acessado em 8 de abril de 2020).
9. Yamamoto et al. Nelfinavir inhibits replication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 *in vitro*. url: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.026476> (Acessado em 8 de abril de 2020).
10. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, Ericson K, Wilkerson S, Tural A, Diaz G, Cohn A, Fox L, Patel A, Gerber SI, Kim L, Tong S, Lu X, Lindstrom S, Pallansch MA, Weldon WC, Biggs HM, Uyeki TM, Pillai SK; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929-936.
11. Grein J et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
12. Chen et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020, Vol. 49 Issue (1): 0-0 DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
13. Chen et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial url: med Rxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758> (March 30th 2020). Pre-publication. Not peer-reviewed.
14. Huang et al. Treating COVID-19 with chloroquine. *Journal of Molecular Cell Biology*, 2020 mjaa014. url: <https://academic.oup.com/jmcb/advance-article/doi/10.1093/jmcb/mjaa014/5814655?searchresult=1> (Acessado em 3 de abril de 2020).

15. Silva Borba et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). url: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424> (Acessado em 13 de abril de 2020).
16. Tang et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. url: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558> (Acessado em April 14th 2020).
17. Gautret et al. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* – In Press 17 March 2020 .
18. Gautret 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: an observational study; pre-publication. In Press.
19. Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, de Castro N, No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection, *M´ edecine et Maladies Infectieuses* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>.
20. Lane 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, pre-publication. url: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551> (Acessado em April 12th 2020).
21. Chorin et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. url: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.20047050v1> (Acessado em April 13th 2020).
22. Mahévas et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699> (Acessado em April 14th 2020).
23. Lu et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. url: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056390> (Acessado em April 13th 2020).
24. Patel, Amit and Desai, Sapan, Ivermectin in COVID-19 Related Critical Illness (April 6, 2020). Disponível em SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3570270> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3570270>.
25. Shen et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma *JAMA*. **Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4783.**
26. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, Zhou M, Chen L, Meng S, Hu Y, Peng C. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020 Apr 6. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>.
27. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, Chen Q, Zhang L, Zhong Q, Zhang X, Zou Y, Zhang S, Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARSCoV-2 infection, *CHEST* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.039>.
28. Barbosa et al. Clinical outcomes of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: A quasi-randomized comparative study. Submitted to the *New England Journal of Medicine*. (April 11th

- 2020); also, it may be that the NEJM is a confidential release and should not be in the public space; thus this blog may be a source: <https://blogs.sciencemag.org/pipeline/about-derek-low>.
29. Pei et al. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Chinese Strategy and Experiences. url: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056440> (Acessado em April 15th 2020).
30. Li 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). url: <https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20038984>.
31. Chen et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. url: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.
32. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, Hong Z, Xia J. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect.* **2020 Mar 11. pii: S0163-4453(20)30113-4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.002.**
33. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* **2020 Mar 16. pii: ciae272. doi: 10.1093/cid/ciae272.**
34. Cellina M, Orsi M, Bombaci F, Sala M, Marino P, Oliva G, Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab, Diagnostic and Interventional Imaging (2020), doi:<https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.010>.
35. Ye XT, Luo YL, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y, Chen W, Wang XF, Zhang WW, Du WJ, Ruan ZW, Hong L. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* **2020 Mar;24(6):3390-3396. doi:10.26355/eurrev_202003_20706.**
36. Cao B et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* **2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.**
37. Liu 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. url: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20056523> (Acessado em April 17th 2020).
38. Meng et al. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent coronavirus disease 2019 in medical staff in an epidemic area. url: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061473> (Acessado em April 17th 2020).
39. Mammen MJ, Aryal K, Alhazzani W, Alexander PE. Corticosteroids for patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Intern Med.* **2020 Mar 18. doi: 10.20452/pamw.15239. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32186831.**
40. Mammen MJ, Aryal K, Alhazzani W, Deng DY, Alexander PE. Interferon- β -1a for patients with moderate to severe acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Intern Med.* **2020 Apr 3. doi: 10.20452/pamw.15279.**
41. Patel et al. Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness. Department of Bioengineering, University of Utah, Salt Lake City, UT; HCA Research Institute, Florida (2020). Corresponding Author: Amit N. Patel -amit.patel@hsc.utah.edu or Mandeep R. Mehra, 75 Francis Street, Boston, MA 02115 or at MMEHRA@BWH.HARVARD.EDU, Fax: 617- 264-5265; Tel: 617-732-8534; Twitter Handle: @MRMehraMD.

42. Magagnoli et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. url: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920> (pre-publication). (Acessado em April 21st 2020).
43. Negri et al. Heparin therapy improving hypoxia in COVID-19 patients - a case series. url: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20067017>. (Acessado em 21 de abril de 2020).
44. Zhong et al. A Randomized, Single-blind, Group sequential, Active-controlled Study to evaluate the clinical efficacy and safety of α -Lipoic acid for critically ill patients with coronavirus disease 2019-COVID-19). url: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.20066266>. (Acessado em 21 de abril de 2020).
45. Roumier et al. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19.:<https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20061861> (Acessado em 22 de abril de 2020).
46. Pan American Health Organization. Guía para el cuidado crítico de pacientes adultos graves con Coronavirus (COVID-19) en las Américas (Versión larga) 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/guia-para-cuidado-critico-pacientes-adultos-graves-con-coronavirus-covid-19-americas>
47. Bikdeli et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. url: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031> (Acessado em 22 de abril de 2020)
48. Shi et al. Successful treatment of plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with 2019 novel coronavirus infection. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105974> (Acessado em 22 de abril de 2020).

© **Organização Pan-Americana da Saúde, 2020.**

Alguns direitos reservados. Este trabalho é disponibilizado sob licença CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Número de referência OPAS: OPAS/IMS/Covid-19/20-0008