



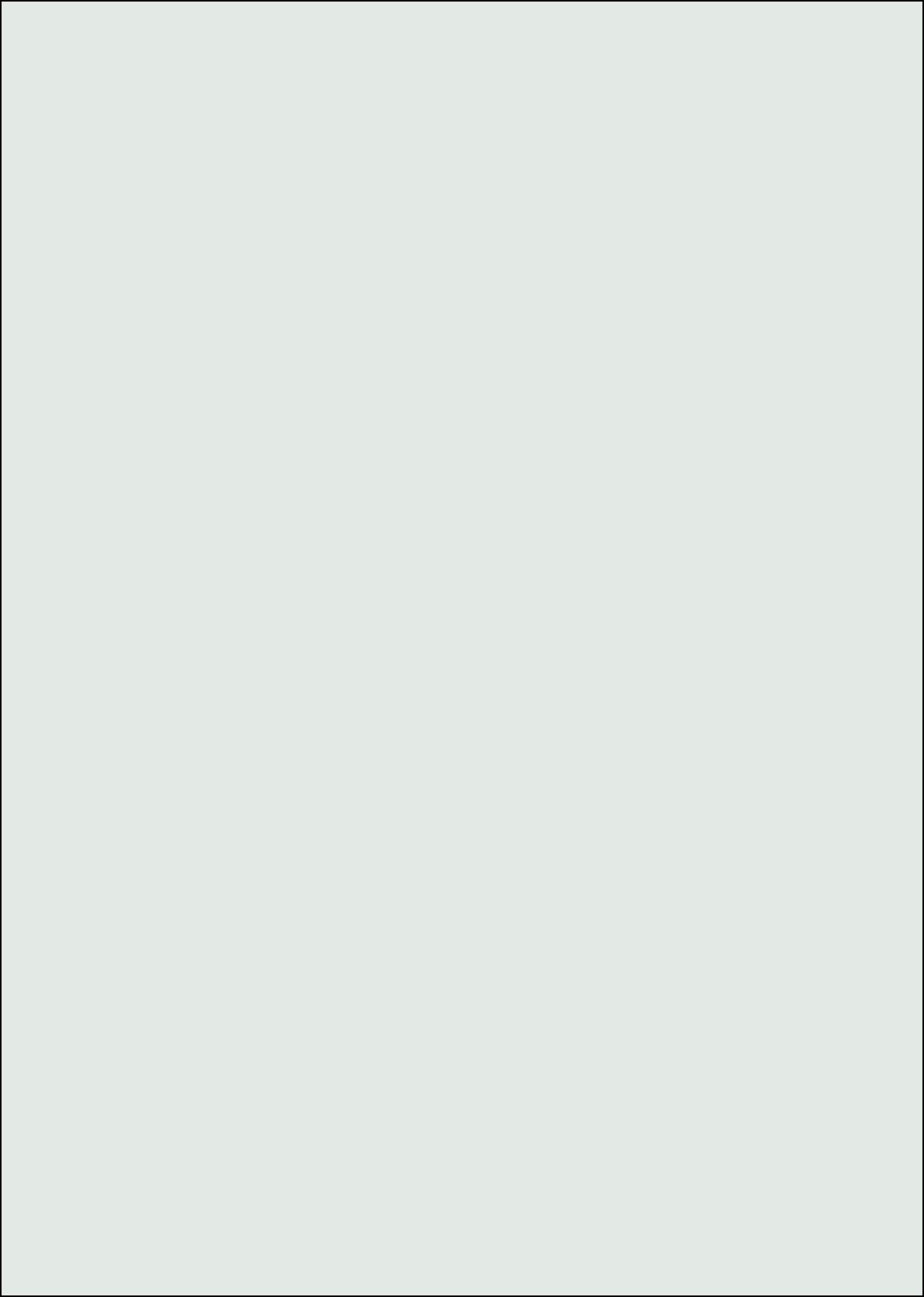
Conselho
Federal de
Farmácia

Covid-19

INFORMAÇÕES SEGURAS, BASEADAS EM EVIDÊNCIAS

Síntese da evidência sobre o
tratamento da Covid-19 em
pacientes hospitalizados,
atualizada até 20/11/2020

Publicação: Dezembro/2020



CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA

DIRETORIA

Walter da Silva Jorge João (Presidente)
Lenira da Silva Costa (Vice-Presidente)
Erlandson Uchôa Lacerda (Secretário-Geral)
João Samuel de Morais Meira (Tesoureiro)

CONSELHEIROS FEDERAIS EFETIVOS

Romeu Cordeiro Barbosa Neto (AC)
Mônica Meira Leite Rodrigues (AL)
Marcos Aurélio Ferreira da Silva (AM)
Carlos André Oeiras Sena (AP)
Altamiro José dos Santos (BA)
Egberto Feitosa Filho (CE)
Forland Oliveira Silva (DF)
Gedayas Medeiros Pedro (ES)
Ernestina Rocha de Sousa e Silva (GO)
Luís Marcelo Vieira Rosa (MA)
Gerson Antonio Pianetti (MG)
Márcia Regina Cardeal Gutierrez Saldanha (MS)
José Ricardo Arnaut Amadio (MT)
Walter da Silva Jorge João (PA)
João Samuel de Morais Meira (PB)
José de Arimatea Rocha Filho (PE)
Ítalo Sávio Mendes Rodrigues (PI)
Luiz Gustavo de Freitas Pires (PR)
Maely Peçanha Fávero Retto (RJ)
Lenira da Silva Costa (RN)
Jardel Teixeira de Moura (RO)
Erlandson Uchôa Lacerda (RR)
Josué Schostack (RS)
Hortência Salett Muller Tierling (SC)
Maria de Fátima Cardoso Aragão (SE)
Antônio Geraldo Ribeiro dos Santos Júnior (SP)
Marttha de Aguiar Franco Ramos (TO)



Elaboração

Suzane Virtuoso

Professora Adjunta do curso de Farmácia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste). Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Paraná (UFPR) na área de Saúde Baseada em Evidências e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Cascavel/PR

Comitê Editorial

Coordenação técnica

Angelita Cristine de Melo

Professora Associada da Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ). Consultora *ad hoc* do Conselho Federal de Farmácia (CFF) na área de Farmácia Clínica. Editora-chefe da Revista Brasileira Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde. Líder do Grupo de Pesquisa em Farmácia Clínica, Assistência Farmacêutica e Saúde Pública da UFSJ. Membro do Comitê de Enfrentamento à Covid-19 da UFSJ do município de Divinópolis/MG

Josélia Cintya Quintão Pena Frade

Conselho Federal de Farmácia (CFF)

Revisão linguística

Ilana Socolik

Conselho Federal de Farmácia (CFF)

Lays Pedrosa Santos

Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ). Grupo de Pesquisa em Farmácia Clínica, Assistência Farmacêutica e Saúde Pública UFSJ. Divinópolis/MG

Acompanhamento e revisão do projeto gráfico

Ilana Socolik

Conselho Federal de Farmácia (CFF)

Josélia Cintya Quintão Pena Frade

Conselho Federal de Farmácia (CFF)

Ligiane de Lourdes da Silva

Professora Assistente da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste), Farmacêutica Clínica do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP) da Unioeste, Grupo de Estudos e Pesquisa sobre Educação Superior - Gepes (Unioeste), Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia (Unioeste), Doutoranda em Educação da Unioeste, Residência em Farmácia Hospitalar e Clínica do HUOP/Unioeste. Cascavel/PR

Maisa Carla Miyazaki

Conselho Federal de Farmácia (CFF)

Suzane Virtuoso

Professora Adjunta do curso de Farmácia da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste). Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Paraná (UFPR) na área de Saúde Baseada em Evidências e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Cascavel/PR

Diagramação

Kiko Nascimento

Projeto Gráfico

Gustavo Lavorato

Conselho Federal de Farmácia (CFF)

Síntese da evidência sobre o tratamento da Covid-19 em pacientes hospitalizados, atualizada até 20/11/2020

A abordagem ideal para o tratamento da Covid-19 é incerta. Atualmente, as evidências com maior validade e qualidade, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR) são escassas. A maior parte das publicações das terapias consideradas em “potencial” apresenta baixa evidência científica, séries de casos observacionais e uso hipotéticos com base em evidências indiretas *in vitro* ou extrapoladas (Guo et al., 2020; Xu et al., 2020; Zhong et al., 2020).

É importante reconhecer que não existem dados bem controlados que apoiam o uso de qualquer um desses agentes e sua eficácia e segurança para a Covid-19 são amplamente desconhecidas. Portanto, quando disponível, é altamente recomendável a inscrição em um ensaio clínico bem controlado. Considerando-se a emergência mundial, vários estudos estão sendo conduzidos no sentido de melhoria na definição do nível de evidência e do grau de recomendação das terapêuticas específicas empregadas. Assim, nota-se rápida evolução nos protocolos dos organismos nacionais e internacionais (Alexander, 2020; Brigham, 2020; Hamilton, 2020; Massachusetts, 2020; Michigan Medicine, 2020; Mount Sinai, 2020; WHO, 2020b).

A Medicina Baseada em Evidências (MBE) é considerada o elo entre a boa pesquisa científica e a prática clínica, porque considera provas científicas atuais, de boa validade interna e externa e ferramentas da estatística, epidemiologia clínica, informática e metodologia científica para serem utilizadas na prática clínica. O profissional que atua em sua prática clínica baseando-se nas melhores evidências disponíveis, está claramente minimizando as possibilidades de ocorrência de resultados indesejáveis, associado a um menor desperdício de recursos, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência oferecida e disponibilizando tratamento mais correto e ético.

Para cada situação clínica, existe uma classificação hierárquica das provas científicas, que parte dos estudos publicados com maior nível de evidência, as revisões sistemáticas com metanálise de resultados de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade metodológica (nível 1A). A evidência decresce, passando por resultados de ensaios clínicos randomizados (nível 1B), estudos de coorte, estudos de caso-controle, relato de casos, até o menor nível de evidência, a opinião de especialistas (nível 5), como pode ser observado no Quadro 1.

Quadro 1 - Nível de Evidência Científica por “Oxford Centre for Evidence-based Medicine” para estudos sobre tratamento/prevenção/etiologia.

Grau de recomendação	Nível	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm
A	1a	Revisões sistemáticas (RS), com homogeneidade, de ensaios clínicos randomizados ¹
	1b	Ensaio clínico randomizado individual (com intervalo de confiança estreito)
	1c	Resultados terapêuticos de casos do tipo “tudo ou nada”
B	2a	RS, com homogeneidade, de estudos de coorte
	2b	Estudo de coorte e ensaios clínicos randomizados de menor qualidade (p.e. <80% de seguimento)
	2c	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>). Estudo Ecológico
	3a	RS, com homogeneidade, de estudos caso-controle
	3b	Estudo de caso-controle individual
C	4	Relato de casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica, ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais) ou nos “primeiros princípios” da Medicina

Graus de Recomendação:

A Estudos consistentes de nível 1

B Estudos consistentes de nível 2 ou 3 ou extrapolações de estudos de nível 1

C Estudos de nível 4 ou extrapolações de estudos de nível 2 ou 3

D Evidência de nível 5 ou estudos perturbadoramente inconsistentes ou inconclusivos de qualquer nível

¹ Em geral, por homogeneidade entende-se uma RS livre de grande variabilidade (heterogeneidade) na direção dos resultados dos ensaios clínicos individuais.

² “Extrapolações” refere-se a quando os dados são usados em uma situação que tem diferenças potencialmente importantes do ponto de vista clínico, em comparação à situação original do estudo.

Fonte: Traduzido e adaptado da classificação de “Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)”. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

Para este tópico, foi realizado o levantamento da atual evidência científica sobre alguns dos medicamentos que vêm sendo testados ou utilizados no tratamento da Covid-19, a partir de busca estratégica com termos *mesh* relacionados ao medicamento analisado “and” Covid-19, na base de dados Medline via PubMed. É importante reiterar que esta base de dados é a mais utilizada em pesquisas na área de medicamentos e disponibiliza somente estudos já revisados criteriosamente por pares. Dessa forma, a presente revisão não incluirá publicações que ainda estão em repositórios de artigos na forma “pré-print”, como o medRxiv.

Segundo Alpern e Gertner (2020), vários medicamentos têm sido pesquisados. Porém, para esta análise, foram considerados de interesse somente os medicamentos que possuam registro sanitário no Brasil. A seguir, a análise da evidência científica dos medicamentos e suplementos: Clo-roquina e Hidroxicloroquina, Azitromicina, Ivermectina, Nitazoxanida, Vitamina C, Vitamina D, Zinco, Dexametasona, Plasma Convalescente, Heparina de baixo peso molecular, Interferon β , Atazanavir e Oseltamivir.

Os estudos foram classificados quanto ao grau de evidência e força de recomendação, seguindo os critérios da *Oxford Centre for Evidence-based Medicine* e seguindo os critérios do AGREE (*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*) na consideração da qualidade metodológica dos estudos.

No intuito de apresentar somente os estudos com maior grau de evidência e força de recomendação, foram excluídos artigos de revisão narrativa, editoriais, estudos *in vitro*, relatos ou séries de caso entre outros, por meio da aplicação dos seguintes filtros: *Clinical Trial*, *Meta-Analysis*, *Randomized Controlled Trial*, *Systematic Review*. Artigos que abordem populações específicas, com doenças crônicas, por exemplo, ou revisões sistemáticas realizadas somente com os desenhos de estudo excluídos, ou protocolos de ensaios clínicos também foram retirados após a leitura dos títulos e resumos.

A tabela 1 traz a evidência científica para os seguintes medicamentos: *Cloroquina Hidroxicloroquina; Azitromicina; Ivermectina; Nitazoxanida; Vitamina C; Vitamina D; Zinco; Dexametasona; Plasma Convalescente; Heparina de baixo peso molecular; Interferon β; Atazanavir; Oseltamivir; Tocilizumabe; Lopinavir/Ritonavir e Remdesivir.* Para os medicamentos ribavirina, favipravir e umifenovir existe uma revisão sistemática até o momento, que não atende estes critérios de inclusão¹.

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos, por medicamentos, e nível de evidência científica segundo os critérios da *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA							
Estratégia de busca: (COVID-19[Title/Abstract]) AND (Hydroxychloroquine[Title/Abstract] OR Oxycloquine[Title/Abstract] OR Plaquenil[Title/Abstract] OR Hydroxychloroquine Sulfate[Title/Abstract] OR Chloroquine[Title/Abstract] OR Chlorochin[Title/Abstract] OR Chingamin[Title/Abstract] OR Khingamin[Title/Abstract] OR Nivaquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulfate[Title/Abstract] OR Sulfate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Chloroquine Sulphate[Title/Abstract] OR Sulphate, Chloroquine[Title/Abstract] OR Aralen[Title/Abstract] OR Arequin[Title/Abstract] OR Arechine[Title/Abstract]). Filters applied: <i>Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.</i>							Data da busca: 20/11/2020
Total de estudos: 110							Estudos incluídos: 11
Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – <i>Oxford Centre for Evidence-based Medicine</i>
Borba et al, 2020	ECRDC, Brasil.	81 pacientes adultos hospitalizados com síndrome respiratória aguda severa por infecção por SARS-CoV-2 Conduzido entre 23 de março a 5 de de abril de 2020	- 41 [50.6%] dos pacientes foram alocados para receber CQ em doses altas (600mg, 2x/dia por 10 dias) - 40 [49.4%] alocados para o grupo de baixa dose de CQ (450mg, 2x/dia no primeiro dia e posteriormente, 1x/dia por 4 dias)	O desfecho primário foi a redução da letalidade em pelo menos 50% do grupo de alta dosagem em relação ao de baixa dosagem Desfechos secundários incluídos: exames laboratoriais e eletrocardiograma, relativos ao 28º dia de tratamento A detecção de RNA de secreção respiratória viral foi realizada nos dias 0 e 4º Os dados de segurança e letalidade são relativos ao 13º dia de tratamento	A média de idade dos pacientes foi de 51.1 anos (13.9 DP) e a maioria era composta por homens (60 [75.3%]) A taxa de letalidade geral foi de 27,2% (IC 95%, 17,9%-38,2%). A letalidade até o 13º dia foi de 39,0% no grupo de alta dosagem (16 de 41) e 15,0% no grupo de baixa dosagem (6 de 40) Maior ocorrência de QTc – intervalo > 500 milissegundos (7 de 37 [18,9%]) no grupo de alta dosagem, em comparação com o grupo de baixa dosagem (4 de 36 [11,1%]) A secreção respiratória no 4º dia foi negativa em apenas 6 dos 27 pacientes (22,2%) Resultados preliminares sugerem que doses mais altas de CQ não devem ser recomendadas para pacientes criticamente enfermos com Covid-19 devido aos seus riscos potenciais à segurança, especialmente quando administrada concomitantemente com azitromicina e oseltamivir. Estes achados não podem ser extrapolados para pacientes com COVID-19 não grave.	Pequeno tamanho da amostra; conduzido em um único centro; ausência de um grupo de controle com placebo; ausência de critérios de exclusão com base no Intervalo QTc na linha de base; apresentação somente dos achados radiológicos iniciais (dados completos de eficácia serão apresentados posteriormente) Pontos fortes: duplo-mascaramento; realizado em hospital público, modelo que irá gerenciar a maioria dos casos em países como o Brasil; compatível com as boas práticas clínicas, com segurança e monitoramento de dados independentes; apresentou uma avaliação de 2 dosagens de CQ pela primeira vez em pacientes com Covid-19 grave	2b
Siemieniuk et al, 2020	RS viva e MA em rede	Preencheram os critérios 35 ensaios clínicos com 16.588 pacientes Foram incluídos ECR com pessoas diagnosticadas com Covid-19, suspeitas ou prováveis	Foram selecionados estudos comparando medicamentos com terapia-padrão, outros medicamentos ou placebo Entre os medicamentos analisados estão hidroxicloroquina, cloroquina, remdesivir, lopinavir/ritonavir, favipravir, dexametasona, metilprednisolona, vitamina C, colchicina, entre outros	Dos 16.588 pacientes incluídos, 6.853 (41,3%) são novos e não foram considerados na metanálise anterior (27 novos ECR foram incluídos em 29/07/2020) Comparado ao tratamento-padrão, os corticóides provavelmente reduzem o risco de morte (diferença de risco -31/1000 pacientes [ICr 95%-55 a -5] com certeza moderada (23 ECR). Reduzem a necessidade de ventilação mecânica (12 ECR), (-28/1000 pacientes, ICr 95%-45 a -9, certeza moderada. Reduzem a duração da hospitalização (MD-1 dia, -1,4 a -0,6 dias, com certeza moderada de benefício O impacto do remdesivir na mortalidade (23 ECR), ventilação mecânica (12 ECR) e duração de hospitalização permanece incerto, mas é provável que reduza a duração dos sintomas em -2,6 dias (-4,3 a -0,6 dias) com certeza moderada de benefício. Provavelmente não há aumento substancial de eventos adversos na descontinuação do medicamento Em relação ao tratamento-padrão, a hidroxicloroquina provavelmente não reduz o risco de morte (OR 1.06, 0.93 a 1.21 e diferença de risco +13/1000 pacientes indo de -15 a +43 pacientes nos 23 diferentes ECR), baixa certeza de não benefício	Conclusões dos autores: corticóides provavelmente reduzem a mortalidade e a necessidade de ventilação mecânica em comparação com a terapia-padrão HCQ não reduziu nenhum destes desfechos. A efetividade da maioria das intervenções ainda é incerta, já que a maioria dos estudos primários utilizados na RS com MA em rede tem amostras pequenas e importantes limitações metodológicas	É uma das RS mais recentes e abrangentes, por ser atualizada com frequência. Porém, foram incluídos artigos ainda não revisados por pares (<i>pre-prints</i>), no prelo ou pré-impressão, o que pode introduzir vieses na metanálise em rede, devido a erros ainda não corrigidos nos artigos A falta de cegamento em vários estudos foi considerada outra limitação Além disso, pode ser que as metanálises não tenham conseguido detectar diferenças relevantes entre os subgrupos, como o ocorrido no ECR "RECOVERY", no qual pacientes com doença mais severa obtiveram mais benefício com a dexametasona do que os menos graves	1b

¹ RS que incluiu 19 estudos (ECR e estudos de coorte), entre eles, os não revisados por pares. Foram investigados os medicamentos ribavirina, CQ/HCQ, umifenovir (arbidol), favipravir, interferon e lopinavir/ritonavir. Foram encontradas evidências de qualidade muito baixa, com pouca ou nenhuma sugestão de benefício para a maioria dos tratamentos e desfechos em Covid-19 grave e não grave. Fonte: Efficacy and safety of antiviral treatment for Covid-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32493740/>.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA							
Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Sarma et al, 2020	RS e MA	Sete artigos incluídos na RS e total de participantes - n= 1358 Para a MA foram selecionados 3 artigos	A) HCQ versus terapia convencional B) HCQ em combinação com outros agentes versus terapia convencional	1. Cura clínica ² 2. Cura virológica ³ 3. Morte ou agravamento clínico do quadro da doença durante o tratamento 4. Progressão radiológica durante o tratamento medicamentoso 5. Recidiva da infecção durante o tratamento 6. Segurança e tolerabilidade da HCQ	Para o grupo A: 1. Cura clínica: Houve resultado significativo para a duração da tosse e do tempo de normalização da temperatura 2. A metanálise demonstrou não ocorrer cura virológica (OR of virological cure 2,37; 95% CI, [0,13-44,53]) 3. Para a morte ou o agravamento clínico da doença, não foi observada diferença entre os dois braços (OR, 1,37 (95% CI, 0,09-21,97) e houve moderada heterogeneidade (I ² = 59%) 4. Para a progressão radiológica, houve redução significativa (OR 0,31, CI 95% - 0,11-0,9) 5. Houve recidiva em um paciente. 6. Segurança – não houve diferença significativa entre os dois grupos para reações adversas (OR, 2,19, IC de 95%, 0,59-8,18) Para o grupo B: não foi realizada MA. Quatro estudos demonstraram ter ocorrido cura virológica. Destes, três estudos não tinham grupo comparador. Outros desfechos não foram avaliados. Em relação à segurança, foram relatados prolongamento do intervalo QT, falha renal, náusea, vômito, diarreia e visão borrada	Na RS, além de ECR, foram incluídos estudos de menor qualidade metodológica, como série de casos, estudos observacionais e de intervenção com grupo único Pequeno número de estudos, baixo número de participantes (sendo que três estudos reportaram dados do mesmo grupo) e falta de grupo comparador	2a
Boulware et al, 2020	ECRDC com controle placebo (EUA e Canadá)	821 pacientes adultos assintomáticos	HCQ (n=414) e placebo (n= 407) Primeira dose de 800mg de HCQ seguida de 600mg a cada 6-8 horas e mais quatro dias com doses de 600mg	Avaliação da capacidade de profilaxia da HCQ com três dias pós-exposição por contato com casos confirmados de Covid-19	87,6% dos participantes reportaram alto risco de exposição a alguém com diagnóstico confirmado. A incidência de doença compatível com Covid-19 não foi diferente entre os pacientes recebendo HCQ (49 de 414 [11,8%]) daqueles recebendo placebo (58 de 407 [14,3%]). A diferença absoluta foi de -2,4% (CI 95% -7,0 a 2,2; P=0,35). Eventos adversos foram mais comuns no grupo HCQ do que no grupo placebo (40,1% vs. 16,8%). Porém, não houve eventos adversos sérios A HCQ não preveniu doença compatível com Covid-19 após quatro dias de exposição	Devido à falta de disponibilidade de testes nos Estados Unidos, a grande maioria dos participantes não confirmou o diagnóstico com exames laboratoriais. A designação de caso sintomático foi a descrição clínica do diagnóstico definida nos EUA, para provável Covid-19. Porém, considerando o contexto de um desenho de ECR, qualquer vírus não-SARS-CoV-2 foi igualmente distribuído nos dois grupos	1b
Das et al, 2020	RS de ensaios clínicos e estudos observacionais, de estudos publicados até 5 de junho de 2020	Crianças (12 – 18 anos) e adultos com diagnóstico de Covid-19 confirmado por RT-PCR	- Grupo intervenção: medicamentos antimaláricos com ou sem azitromicina, administrados como adjunto ao tratamento-padrão - Grupo controle: recebeu tratamento-padrão sem os medicamentos antimaláricos	O desfecho primário foi “todas as causas de mortalidade” O desfecho secundário foi de medidas dos parâmetros clínicos e laboratoriais e EA	Foram incluídos 17 estudos, sendo 6 ECR e 11 estudos observacionais, englobando 8.071 participantes A HCQ não demonstrou redução estatisticamente significativa em comparação com o tratamento-padrão [(OR 0,87; 95% CI 0,46–1,64) em oito EO- n = 5,944] Já a associação de HCQ e AZI aumentou significativamente a mortalidade em comparação com o tratamento-padrão [(OR 2,84; 95% CI 2,19–3,69) em quatro EO- n = 2,310] Aumento significativo do risco de qualquer EA no grupo HCQ, comparando-se ao grupo controle [(OR 3,35; 95% CI 1,58–7,13) em quatro ECR- n = 263. Risco de EA cardíacos (anormalidades no ECG, arritmia ou prolongamento do intervalo QT) aumentou no grupo HCQ, mas aumento com diferença estatisticamente significativa ocorreu no grupo HCQ+AZI Qualidade muito baixa foi a classificação para todos os desfechos avaliados, segundo o GRADE Apesar da classificação dos desfechos, os autores recomendam cuidado ao prescrever a combinação HCQ + AZI para o tratamento de adultos hospitalizados com Covid-19. RCTs multicêntricos de boa qualidade (incluindo hospitalizados e não hospitalizados) são necessários para determinar qualquer recomendação durante a pandemia	Variabilidade entre os estudos (cegueira dos participantes e dos avaliadores dos desfechos, seleção dos pacientes, severidade da doença, doses e posologia, tipos de medidas utilizadas e desfechos definidos). Não foi possível determinar o efeitos dos antimaláricos em crianças e adolescentes Em função dos poucos estudos, os dados dos desfechos secundários não foram analisados conjuntamente	2a

² Tempo para normalização da temperatura corporal e tempo para alívio da tosse.

³ Do 6º ao 7º dia após o início da terapia

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA							
Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Chen et al, 2020	RS e MA	ECR concluídos até 5 de junho de 2020	Hidroxicloroquina (HCQ) e tratamento-padrão	Segurança da HCQ no tratamento da Covid-19	<p>53 estudos, englobando 5.496 pacientes de 18 países</p> <p>Entre eles, 2.831 receberam HCQ e 2.665 receberam placebo ou nenhum tratamento</p> <p>Média ou mediana de idade de 29 a 78 anos</p> <p>A MA demonstrou aumento estatisticamente significativo do risco de EA no grupo HCQ, em comparação com o grupo controle (DR 0,05, IC de 95%, 0,02 a 0,07, p = 0,0002), no subgrupo Covid-19 (RD 0,15, IC de 95%, 0,07 a 0,23, p = 0,0002), bem como no subgrupo para outras doenças (RD 0,03, IC 95%, 0,01 a 0,04, P = 0,003)</p> <p>Também foi relatado que a HCQ está associada a mais EA totais, EA gastrointestinais, EA de pele e tecido subcutâneo em comparação com o placebo ou nenhuma intervenção na população geral.</p> <p>Os autores concluem que a HCQ está associada a um alto risco total de EA em comparação com placebo ou nenhuma intervenção, na população em geral, o que esperam que isso possa ser confirmado e elucidado no futuro, por meio estudos com amostra maior e melhor planejamento</p>	<p>Dados da definição e determinação dos EA não foram considerados consistentes nos estudos primários incluídos e alguns estudos só informaram a quantidade de EA</p> <p>Os ECR em geral excluíram pacientes com alto risco de dano</p> <p>Os autores consideraram também a falta de tempo suficiente para determinar os efeitos nocivos a longo prazo</p> <p>O pequeno tamanho da amostra dificultou a detecção de eventos incomuns e raros</p>	1b
Elsawah et al, 2020a	RS com dados de estudos publicados até 18 de julho de 2020. Foram incluídos ECR com pacientes maiores de 12 anos de idade, com Covid-19 não severa e diagnóstico por PCR	609 pacientes com diagnóstico confirmado de Covid-19	- Grupo intervenção: HCQ (n= 294 pacientes) - Grupo controle (n = 315 pacientes nos diversos grupos-controle)	<p>O objetivo foi avaliar a força da evidência da eficácia da HCQ</p> <p>Desfechos primários: progressão clínica e radiológica da Covid-19; eliminação do SARS-CoV-2 na síndrome respiratória aguda severa no esfregaço faríngeo; mortalidade.</p> <p>Desfechos secundários: EA da HCQ</p>	<p>Foram incluídos seis ECR com 609 pacientes</p> <p>Não foram demonstrados efeitos benéficos tangíveis na adição de HCQ ao tratamento de pacientes com infecção não grave por Covid-19</p> <p>A HCQ demonstrou melhora significativa na progressão radiológica em TC de tórax (DR e IC 95% de -0,2 (-0,36 a -0,03), mas não foi suficiente para reduzir a mortalidade, nem promover a progressão na melhora clínica em relação aos grupos-controle</p> <p>Houve incidência significativa de EA sem qualquer efeito na depuração viral</p> <p>Os autores concluem que a falha da HCQ em mostrar eliminação viral ou benefícios clínicos com EA adicionais superam seu efeito protetor da progressão radiológica em pacientes com Covid-19 não grave</p>	<p>Conflitos nos resultados dos ensaios incluídos; alto nível de heterogeneidade presente nas metodologias utilizadas, como a definição de gravidade da Covid-19 e dos tratamentos controle; pequeno número de estudos com tamanho de amostra relativamente pequena e a baixa qualidade foram desafios.</p>	1b
Razmi et al, 2020	RS com dados de estudos publicados até 27 de maio de 2020 Não foi realizada MA	66 publicações e 111 EC sobre a eficácia dos agentes imunomodulatórios no tratamento da Covid-19	Vários medicamentos imunomoduladores, incluindo corticosteroides, HCQ ou CQ, terapias-alvo de citocina (tocilizumabe, anakinra ou siltuximabe), imunoterapia passiva (PC e imunoglobulina intravenosa), células-tronco mesenquimais e terapia de purificação do sangue.	Diversos	<p>Os autores concluem que os dados foram considerados heterogêneos e os ensaios clínicos ainda não ofertaram quaisquer descobertas</p> <p>Imunoterapia passiva, terapia direcionada para alvos de citocinas e células-tronco mesenquimais foram consideradas seguras e com bom controle da doença, mais do que HCQ</p> <p>No entanto, não há consenso sobre a terapia ideal para Covid-19 e são importantes mais estudos sobre as imunoterapias</p>	<p>Falta de grupo-controle adequado na maioria dos estudos incluídos, considerados de risco moderado a alto de viés, como consequência da combinação de dados de ensaios não randomizados, desenhos com pobre desenho metodológico, pequeno número de amostra, diferentes regimes terapêuticos, dosagem de medicamentos e duração das terapias.</p>	2a

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA							
Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Cantini et al, 2020	RS com dados de estudos publicados até 25 de agosto de 2020 Não foi realizada MA	28 artigos incluídos na RS. Não relatam o número de pacientes	Lopinavir/ritonavir, favipiravir, remdesivir, dexametasona, hidroxicloroquina, colchicina, tocilizumabe, sarilumabe, siltuximabe, anakinra, baricitinibe, ruxolitinibe, mavrilumabe e itolizumabe	Taxa de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), mortalidade, melhora da função respiratória e altas hospitalares	Foram incluídos três estudos sobre a HCQ, que os autores consideraram amplamente inconclusivos. Estes estudos demonstraram não existirem efeitos clínicos benéficos se a HCQ for administrada sozinha ou com azitromicina Esta RS conclui que, além da terapia de suporte, até agora a melhor abordagem terapêutica para Covid-19 pode ser a terapia de combinação, incluindo remdesivir 100mg/dia (dose de ataque de 200mg no primeiro dia) no primeiro estágio da doença, e dexametasona combinada 6mg/dia mais baricitinibe 4mg/dia para combater a desregulação imunológica desencadeada pela infecção por SARS-CoV-2. Os resultados promissores de anakinra devem ser confirmados pelos ensaios clínicos randomizados em andamento	O nível geral de evidência é baixo, devido à escassez de publicações de ensaios randomizados controlados. A escolha majoritária por desenhos de estudos abertos se deve provavelmente à urgência do início de um tratamento. Além disso, as diferentes dosagens de medicamentos empregados, a variabilidade do intervalo entre o início dos sintomas e o início da terapia, os diferentes graus de gravidade da doença dos pacientes inscritos entre os diferentes ensaios, a ausência de controles padronizados e as diferentes medidas de resultados podem explicar os resultados conflitantes	2a
Ren et al, 2020	RS e MA de ECR encontrados nas bases de dados (MEDLINE, the Cochrane library, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and the ClinicalTrials.gov, publicados antes de 20 de junho de 2020 Por falta de dados nos estudos com pacientes Covid-19, a análise incluiu estudos contendo dados do uso de CQ ou HCQ para o tratamento de outras doenças, como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, HIV e doenças auto-imunes	Os estudos incluídos na fase da extração dos dados foram 6 para CQ e 18 para HCQ. Os ensaios para CQ tiveram 2.137 participantes (n = 1.077 CQ, n = 1.060 placebo) e os ensaios com a HCQ tiveram 2.675 participantes (n = 1.345 HCQ e n = 1.330 grupo controle) A idade dos participantes variou entre 22 a 57 anos	CQ ⁴ ou HCQ contra placebo ou outro medicamento	Identificar o perfil de segurança da CQ e a HCQ, avaliando os eventos adversos (EA), a tolerabilidade, a toxicidade e os efeitos colaterais destes medicamentos	Os EA foram categorizados em quatro grupos, sendo que os eventos neurológicos, gastrointestinais (GI), dermatológicos e sensoriais foram maiores em participantes que tomaram CQ, em comparação com placebo, enquanto GI, dermatológico, sensoriais e cardiovasculares foram maiores em pacientes com Covid-19 tratados com HCQ, em comparação com os pacientes do grupo controle Os eventos adversos dos estudos em pacientes Covid-19: - Pacientes tratados com HCQ apresentaram de maneira estatisticamente significativa um aumento de EA dermatológicos (RR 3,23 geral, IC 95% 1,01–10,33, p <0,01), gastrointestinais (RR geral 5,69, IC 95% 2,42–13,35, p <0,01), EA sensoriais (RR geral 4,70, IC de 95% 1,09–20,20, p <0,01) e cardiovasculares (RR geral 4,98, IC de 95% 1,65–15,03, p <0,01), em relação aos pacientes dos grupos-controle Houve heterogeneidade entre os estudos com relação aos EA gastrointestinais (I ² = 84,57%) Eventos adversos identificados nos estudos: - Para ocorrência de EA leves, o risco (RR) da HCQ em comparação com o placebo foi de 3,25 (IC 95% 1,59–6,64, p <0,01). - O RR para EA graves foi insignificante. - A análise para EA total de HCQ, em comparação com placebo teve RR 2,79 (IC de 95% 1,49–5,25, p <0,01). - Perdas no estudo por ocorrência de EA não foram significativas, com RR geral 2,13 (IC de 95% 0,97–4,67, p = 0,06). - Não houve evidência de heterogeneidade nas meta-análises (I ² = 0%) De modo geral, os participantes que tomaram CQ apresentaram mais EA (40,4%) em relação ao grupo controle (25,5%). Houve 36,4% de EA naqueles que fizeram uso de HCQ contra 17,1% no grupo-controle A análise estratificada por sistemas de órgãos demonstrou mais EA em sistema nervoso central para CQ (18,7%), enquanto para HCQ foram mais comuns EA gastrointestinais (31,5%)	Os ECR incluídos têm diversas limitações: pobre reporte de dados, sub reporte, falta de informação de efeitos a longo prazo etc A RS e a MA têm limitações pela falta da existência de ECR com grandes amostras Por outro lado, os dados foram obtidos de estudos com baixo risco percebido de viés. Portanto, é improvável que o viés plausível afete seriamente as principais conclusões do estudo atual	1b

⁴ Para conduzir as MA para a cloroquina foram utilizados os dados de reporte de eventos adversos de seis ECRDC no tratamento do câncer de mama, hepatite auto-imune, dengue e influenza.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA							
Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Ullah et al, 2020	RS e MA de ECR e estudos de coorte publicados até 30 de abril de 2020 nas bases de dados MEDLINE (PubMed, Ovid), EMBASE, Clinicaltrials.org and Cochrane databases	Foram incluídos sete ECR e sete estudos de coorte para as análises finais, com total de 3.912 pacientes, sendo 2.512 no grupo HCQ e 1.400 nos grupos-controle	HCQ contra placebo ou outro medicamento	<p>Eficácia e segurança da HCQ para Covid-19</p> <p>Os desfechos analisados para eficácia foram resolução identificada por exames radiológicos ou diminuição da carga virológica na repetição do PCR</p> <p>Os resultados de segurança incluíram EA gerais (resultados de EA gastrointestinais, respiratórios, neurológicos e dermatológicos)</p>	<p>O período de acompanhamento dos pacientes nos estudos variou entre de 6 a 28 dias</p> <p>A HCQ não parece oferecer benefícios significativos em termos de redução da carga viral, resolução dos achados radiológicos, ou progressão da Covid-19 e pode estar associada a maior mortalidade. Os autores concluíram que esta metanálise apoia o uso da HCQ somente em protocolos de estudo</p> <p>A análise agrupada de 12 estudos não mostrou benefício no uso da HCQ para qualquer desfecho de eficácia. Não houve diferença entre os grupos em estudo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eliminação virológica avaliada por negatização do PCR (OR: 1,83, IC 95%: 0,50- 6,75, P = 0,36) - Resolução de achados radiológicos (OR: 1,98, IC de 95%: 0,47 - 8,36, P = 0,36) - A necessidade hospitalar de ventilação mecânica invasiva (IMV) (OR: 1,21, IC 95%: 0,34- 4,33, P = 0,76) também foi idêntica entre os pacientes do grupo HCQ e do grupo sem HCQ. - Não houve diferença significativa na progressão da doença entre os dois grupos (OR: 2,06, 95% CI: 0,26- 16,40, P = 0,50) - A HCQ demonstrou estar associada a chances significativamente maiores de mortalidade por todas as causas (OR: 2,23, IC 95%: 1,58- 3,13, valor P <0,00001), comparada aos pacientes do grupo-controle - A heterogeneidade nos resultados dos estudos incluídos foi de moderada a alta (I² = 54%- 94%) <p>A análise agrupada de desfechos de segurança (EA gerais) no grupo HCQ foi significativamente maior em comparação com os grupos de controle (OR: 4,59, IC 95%: 1,73 - 12,20, valor P = 0,02)</p> <p>Analisando os EA individualmente, também não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - complicações respiratórias (OR: 1,19, IC 95%: 0,52- 2,73, valor P= 0,68) - complicações gastrointestinais (OR: 1,45, IC 95%:0,66- 3,11, valor P = 0,35) - sintomas neurológicos (OR: 1,26, IC de 95%: 0,20- 7,98, valor P = 0,81) - efeitos dermatológicos (OR: 3,55, IC de 95%: 0,35 - 35,93, P = 0,28) - parada cardíaca (OR: 0,88, IC 95%: 0,33- 2,39, valor P = 0,81) 	<p>Limitações a partir dos estudos primários incluídos, todos considerados amplamente insuficientes devido ao pequeno tamanho da amostra. Houve heterogeneidade significativa nos critérios de inclusão, limitando nossa capacidade de realizar análises de subgrupos. Algumas decisões terapêuticas foram impactadas por critérios dos prescritores, que por vezes priorizavam o tratamento da população em pior estado, com potencial para distorção dos resultados. Variabilidade nas doses de HCQ, adição de agentes antivirais aos braços de controle, métodos de teste de PCR diferentes e escassez de ECRs importantes exigem cautela para a interpretação dos resultados desta meta-análise</p>	2a

AZITROMICINA	
<p>Estratégia de busca: ((COVID-19[Title/Abstract]) AND (azithromycin[Title/Abstract] OR summed[Title/Abstract] OR veraseptol[Title/Abstract] OR vinjam[Title/Abstract] OR Zithromax[Title/Abstract] OR Azitrocin[Title/Abstract] OR aza dose[Title/Abstract] OR ultron[Title/Abstract] OR zithromax[Title/Abstract] OR Azithromycin Dihydrate[Title/Abstract] OR Dihydrate, Azithromycin[Title/Abstract] OR Azithromycin[Title/Abstract] OR Monohydrate[Title/Abstract] OR Monohydrate, Azithromycin[Title/Abstract] OR goal[Title/Abstract] OR cetavlon[Title/Abstract])). Filters applied: <i>Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.</i></p>	<p>Data da busca: 20/11/2020</p>
<p>Total de estudos: 31</p>	<p>Estudos incluídos: 5</p>
<p>Observação: Dos cinco estudos incluídos, três foram apresentados na análise para HCQ/CQ acima: Das et al, 2020, Elavarasi et al, 2020 e Sarma et al, 2020.</p>	

Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Sekhavati et al, 2020	ECR aberto, Irã	111 pacientes com diagnóstico confirmado de Covid-19	- Grupo intervenção (n = 56): tratamento padrão + azitromicina (AZI) - Grupo controle (n = 55): HCQ + lopinavir/ritonavir	Desfecho principal: sinais vitais, níveis de SpO2, duração da hospitalização, necessidade e duração do uso de unidade de terapia intensiva, mortalidade e resultados 30 dias após a alta hospitalar	Pacientes do grupo intervenção tiveram significativamente menor duração de hospitalização e consideravelmente melhores níveis de SpO 2 e frequência respiratória Não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade entre os grupos Será conduzido ⁵ ECR aberto multicêntrico para avaliar AZI	Número amostral pequeno e estudo de desenho aberto	2b
COALITION II- Furtado et al, 2020	Ensaio clínico randomizado, aberto, em 57 centros do Brasil	Foram admitidos pacientes com suspeita ou confirmados para Covid-19 e com pelo menos um dos critérios de severidade a seguir: necessidade de suplementação de oxigênio com taxa maior que 4L/min; uso de cânula nasal de alto fluxo; uso de ventilação mecânica não invasiva e uso de ventilação mecânica invasiva Foram incluídos 447 pacientes no período de 28 de março a 19 de maio de 2020. Houve confirmação da Covid-19 em 397 pacientes, sendo 214 designados para o grupo azitromicina e 183 para o grupo controle	Pacientes randomizados (1:1) para azitromicina (500mg via oral, nasogástrica ou intravenosa, 1x/dia por 10 dias), somado ao tratamento-padrão ou a tratamento-padrão sem macrolídeos. Todos os pacientes receberam HCQ (400mg – 2x/dia por 10 dias), por fazer parte do tratamento-padrão no Brasil para pacientes com grau severo de Covid-19	O resultado primário, avaliado por um comitê de adjudicação independente e mascarado para a alocação de tratamento, observou o estado clínico no dia 15º dia após a randomização. A avaliação foi realizada a partir de uma escala ordinal de seis pontos, variando de 1 à 6, cujas pontuações mais altas indicam condição pior de saúde (Se razão de chances [OR] for maior que 1,00, o grupo controle foi favorecido). O desfecho primário foi avaliado em todos os pacientes na intenção de tratar (ITT). A segurança foi avaliada em todos os pacientes de acordo com o tratamento que receberam, independentemente da designação do grupo original	O desfecho primário não foi significativamente diferente entre a azitromicina e o grupo controle (OR 1 - 36 [IC 95% 0 - 94-1 - 97], p = 0,11). Também não foram diferentes entre os grupos as taxas de eventos adversos, incluindo arritmias ventriculares clinicamente relevantes, insuficiência renal aguda e prolongamento do intervalo QT corrigido. Em pacientes com Covid-19 grave, a adição de azitromicina ao tratamento-padrão (que incluiu hidroxicloroquina) não melhorou os resultados clínicos Em conclusão, a adição de azitromicina ao tratamento-padrão, em pacientes internados no hospital com Covid-19 grave, não resulta em melhora clínica ou redução da mortalidade Essas descobertas podem auxiliar práticas clínicas e diretrizes	Algumas limitações apontadas pelos autores foram: Inclusão somente de pacientes em estado grave. Dessa forma, os resultados não podem ser extrapolados para pacientes com doença menos severa Não é possível determinar, a partir destes resultados, se a azitromicina deve ser usada como terapia independente para Covid-19 sem hidroxicloroquina Houve quebra de protocolo no grupo-controle e 4% dos pacientes receberam um macrolídeo em algum ponto durante o curso do estudo, o que pode ter influenciado os resultados O desenho de estudo aberto pode ter levado a reportes com viés, embora o mascaramento do comitê de avaliação para os desfechos primários e causas de morte tenha amenizado este fator	2b

⁵ HINKS et al. A multi-centre open-label two-arm randomised superiority clinical trial of azithromycin versus usual care in ambulatory COVID-19: study protocol for the ATOMIC2 trial. *Trials.* 2020 Aug 17;21(1):718. doi: 10.1186/s13063-020-04593-8.

IVERMECTINA	
<p>Estratégia de busca: (COVID-19[Title/Abstract]) AND (ivermectin[Title/Abstract] OR Stromectol[Title/Abstract] OR MectizanOR MK-933[Title/Abstract] OR Eqvalan[Title/Abstract] OR Ivomec[Title/Abstract]).</p>	<p>Data da busca: 17/11/2020</p>
<p>Total de estudos: 81</p>	<p>Estudos incluídos: 1</p>

Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Heidary & Gharebaghi, 2020	RS	Incluídos estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> dos últimos 50 anos, sobre o efeito da ivermectina em RNA vírus, como zika, dengue, febre amarela, chikungunya, SARS-CoV-2 etc	-	-	São necessários ensaios clínicos para avaliar os efeitos da ivermectina na Covid-19 em humanos Em estudo <i>in vitro</i> recente ⁶ , células infectadas com o vírus SARS-CoV-2 foram expostas a 5µM de ivermectina em 48h, e ocorreu redução de 5000 vezes no RNA viral comparado com o grupo-controle Os autores propuseram estudos em humanos para confirmar os benefícios potenciais da ivermectina no tratamento de Covid-19	Não declaradas pelos autores. Porém, os desenhos metodológicos dos estudos incluídos têm baixo poder estatístico	5d Observação: a RS em si pode ser classificada como nível 3b. Porém, como para a Covid-19 foi incluído somente um estudo <i>in vitro</i> com a ivermectina, a evidência deve ser considerada de nível 5

⁶ Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020:104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>

NITAZOXANIDA	
Estratégia de busca: (covid-19[Title/Abstract]) AND (nitazoxanide[Title/Abstract] OR Taenitaz[Title/Abstract] OR Colufase[Title/Abstract] OR Daxon[Title/Abstract] OR Heliton[Title/Abstract] OR NTZ[Title/Abstract] OR Alinia[Title/Abstract] OR Cryptaz[Title/Abstract])	Data da busca: 20/11/2020
Total de estudos: 29 – Nenhum atende os critérios de inclusão.	Estudos incluídos: 0

VITAMINA C	
Estratégia de busca: (covid-19[Title/Abstract]) AND (Ascorbic Acid[Title/Abstract] OR Acid, Ascorbic[Title/Abstract] OR L-Ascorbic Acid[Title/Abstract] OR Acid, L-Ascorbic[Title/Abstract] OR L Ascorbic Acid[Title/Abstract] OR Vitamin C[Title/Abstract])	Data da busca: 20/11/2020
Total de estudos: 77	Estudos incluídos: 1

Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Baladia et al, 2020	RS viva de ECR e estudos não randomizados	-	Análise dos resultados do uso da vitamina C contra grupo placebo, ou nenhum tratamento, em pacientes com Covid-19 Também em pacientes com infecção por MERS-CoV e SARS-CoV	-	Nenhum dos 95 estudos identificados foi considerado elegível para esta RS, mas foram identificados 20 estudos em andamento (13 ECR) e os resultados serão futuramente analisados por esta RS viva	Não há estudos que possam suportar qualquer tipo de evidência do uso de vitamina C no tratamento de pacientes com Covid-19	5d

VITAMINA D	
Estratégia de busca: (COVID-19[Title/Abstract]) AND (VITAMIN D[Title/Abstract])	Data da busca: 20/11/2020
Total de estudos: 260	Estudos incluídos: 1

Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Pereira et al, 2020	RS e MA de estudos observacionais publicados até 09 de outubro 2020	Foram incluídos 27 estudos e 25 para as MA, que representaram 372.332 participantes	-	Deficiência de vitamina D e severidade da Covid-19 Proporção de pacientes com deficiência de vitamina D e pacientes com formas mais amenas da Covid-19 Ocorrência de deficiência ou insuficiência de vitamina D e a ocorrência de infecção, hospitalização e mortalidade por Covid-19	A MA incluiu 8.176 pacientes com Covid-19, com idade média de 58 anos (95% CI ¼ 54–62) Os resultados da MA demonstraram ausência de associação estatisticamente significativa entre concentrações de vitamina D <50nmol/L e infecção por Covid-19 (OR ¼ 1.35; 95% CI ¼ 0.80–1.88; I2 ¼ 83.0%). Porém, o valor sérico de vitamina D em pacientes com Covid-19, em relação aos pacientes saudáveis, estava baixo (DMP-17.02, 95% CI -9.61 à -4.43; I2 ¼ 99.5%) Os autores concluíram que os resultados da MA confirmam a alta prevalência de deficiência de vitamina D em pessoas com Covid-19, especialmente os idosos. Porém, não foi demonstrado que a deficiência de vitamina D esteja associada à Covid-19 Observou-se associação positiva entre a deficiência de vitamina D e a gravidade da doença. Dessa forma, sugerem que a avaliação dos níveis de vitamina D no sangue poderia ser considerada na prática clínica dos profissionais de saúde	Estudos incluídos sem estratificação de acordo com o sexo dos participantes podem ser prejudiciais para a validade de alguns achados, como a composição corporal e a porcentagem de gordura corporal, que diferem entre homens e mulheres, além de afetar os níveis de vitamina D e a gravidade da Covid-19. Os estudos mostraram várias divergências metodológicas que impedem explorar a heterogeneidade da MA. Além disso, a maioria dos estudos escolhidos apresentou alto risco de viés, pois foram conduzidos a partir de amostras de pacientes em hospitais e os dados foram coletados dos registros em prontuários. Ademais, alguns estudos não relataram claramente as estratégias de dosagem de vitamina D ou o método de detecção da Covid-19	2a

ZINCO							
Estratégia de busca: (COVID-19[Title/Abstract]) AND (ZINC[Title/Abstract] OR ZINC ACETATE[Title/Abstract] OR ZINC SULFATE[Title/Abstract])							Data da busca: 20/11/2020
Total de estudos: 113							Estudos incluídos: 1
Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Jayawardena et al, 2020	RS	Foram incluídos 43 estudos, sendo 13 sobre vitaminas, 8 sobre minerais, 18 nutracêuticos e 4 probióticos	Analisados estudos sobre vitaminas (A e E, especialmente) e elementos como zinco e selênio	Parâmetros imunológicos nas infecções virais e infecções respiratórias, com foco nas infecções tipo influenza. Entretanto, outros estudos em diferentes infecções virais foram incluídos. Portanto, foi considerado pelos autores que recomendações práticas fossem elaboradas sobre intervenções nutricionais preventivas e terapêuticas para Covid-19	As vitaminas A e E mostraram benefício potencial, especialmente em populações deficientes. Traços de selênio e zinco têm mostrado efeito imuno-modulatório favorável em infecções respiratórias	Não há possibilidade de realizar metanálise devido à grande heterogeneidade dos estudos. A qualidade metodológica foi considerada baixa ou moderada em 30% dos estudos incluídos	3a

DEXAMETASONA							
Estratégia de busca: (COVID-19[Title/Abstract]) AND (DEXAMETHASONE[Title/Abstract] OR Methylfluorprednisolone[Title/Abstract] OR Hexadecadrol[Title/Abstract] OR Decameth[Title/Abstract] OR Decaspray[Title/Abstract] OR Dexasone[Title/Abstract] OR Dexpak[Title/Abstract] OR Maxidex[Title/Abstract] OR Millicorten[Title/Abstract] OR Oradexon[Title/Abstract] OR Decaject[Title/Abstract] OR Decaject-LA.[Title/Abstract] OR Decaject L.A. O Hexadrol[Title/Abstract])							Data da busca: 20/11/2020
Filters applied: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.							Estudos incluídos: 4
Total de estudos: 11							
Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
The RECOVERY Collaborative Group, 2020	O estudo RECOVERY é um ECR aberto com o objetivo de avaliar os efeitos dos potenciais tratamentos em pacientes hospitalizados com Covid-19, em 176 centros de saúde no Reino Unido	Pacientes elegíveis foram os com suspeita clínica ou infecção por SARS-CoV-2, confirmada em laboratório e sem tratamento médico prévio	- Grupo intervenção: dexametasona oral ou intravenosa (dose de 6mg 1x/dia) por 10 dias - Grupo controle: tratamento-padrão	O desfecho primário foi mortalidade em 28 dias O desfecho secundário foi o tempo até a alta hospitalar e entre pacientes não recebendo ventilação mecânica (VM) no momento da randomização e a necessidade subsequente da VM ou morte Outros desfechos analisados foram mortalidade por causa específica, recebimento de hemodiálise ou hemofiltração e arritmia cardíaca importante	O estudo RECOVERY forneceu a evidência de que a dexametasona na dose de 6mg 1x/dia, por 10 dias, reduz a mortalidade medida aos 28 dias em pacientes com Covid-19 recebendo suporte ventilatório 2104 pacientes foram randomizados para o grupo intervenção (dexametasona) e 4321 pacientes para o grupo-controle 482 (22.9%) morreram em até 28 dias no grupo intervenção e 1110 (25.7%) no grupo controle (taxa ajustada pela idade, 0,83; 95% IC 0,75 a 0,93; P<0,001) No grupo da dexametasona, a incidência de morte foi menor do que no grupo controle entre os pacientes que receberam ventilação mecânica invasiva (29,3% versus 41,4%) e entre aqueles que receberam oxigênio sem ventilação mecânica invasiva (23,3% versus 26,2%; RR 0,82; IC 95% 0,72 a 0,94), mas não entre aqueles que não estavam recebendo suporte respiratório na randomização (17,8% versus 14,0%; RR, 1,19; IC de 95%, 0,91 a 1,55)	Não foram relatadas pelos autores	2b

DEXAMETASONA							
Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Juul et al, 2020	RS viva de ECR com estudos publicados até 7 de agosto de 2020	33 ECR envolvendo 13.312 participantes	Levantamento de todos os tratamentos utilizados em pacientes, de todas as idades, com Covid-19	Desfechos primários: todas as causas de mortalidade e eventos adversos (EA) graves Desfechos secundários: admissão na unidade de terapia intensiva, necessidade de ventilação mecânica, terapia de substituição renal, qualidade de vida e EA não graves	<p>Todos os ECR foram classificados com alto risco de viés. Os autores comentam que nenhum tratamento baseado em evidências existe atualmente para Covid-19</p> <p>Um ECR randomizou 6.425 participantes para dexametasona (DMS) versus tratamento-padrão e mostrou evidências de efeito benéfico da DMS na mortalidade por todas as causas e na ventilação mecânica (<i>Recovery trial</i>)</p> <p>Foi possível realizar MA de 10 comparações. Não houve evidência de diferença entre remdesivir e placebo na mortalidade por todas as causas (RR 0,74; IC 95% 0,40-1,37; p = 0,34, I2 = 58%) ou eventos adversos não graves (RR 0,94; IC 95% 0,80-1,11; p = 0,48, I2 = 29%). Em um ensaio, a metanálise evidenciou um efeito benéfico do remdesivir versus placebo em eventos adversos graves (RR 0,77; IC 95% 0,63-0,94; p = 0,009, I2 = 0%) causados principalmente por insuficiência respiratória em um ensaio</p> <p>As MA e as análises sequenciais excluem a possibilidade de HCQ reduzir o risco de mortalidade por todas as causas (RR 1,07; IC 95% 0,97-1,19; p = 0,17; I2 = 0%) e eventos adversos graves (RR 1,07; IC 95% 0,96-1,18; p = 0,21; I2 = 0%) versus tratamento-padrão. A MA mostrou evidências de um efeito prejudicial em eventos adversos não graves (RR 2,40; IC de 95% 2,01-2,87; p <0,00001; I2 = 90%)</p> <p>A MA não demonstrou nenhuma evidência de diferença entre lopinavir-ritonavir versus tratamento-padrão em pacientes graves, eventos adversos (RR 0,64; IC 95% 0,39-1,04; p = 0,07, I2 = 0%) ou eventos adversos não graves (RR 1,14; IC 95% 0,85-1,53; p = 0,38, I2 = 75%)</p> <p>Também não foi demonstrada evidência de diferença entre PC versus tratamento-padrão na mortalidade por todas as causas (RR 0,60; IC 95% 0,33-1,10; p = 0,10, I2 = 0%) na MA. Cinco ensaios únicos mostraram resultados estatisticamente significativos, mas foram insuficientes para confirmar ou rejeitar efeitos de intervenção realistas</p> <p>O benefício foi demonstrado em 3 estudos e em 2 não, com sugestão de dano em casos críticos</p> <p>O estudo RECOVERY foi o único ECR e demonstrou redução significativa de morte</p>	<p>Segundo os autores, a principal limitação foi a escassez de ECR disponível, gerando metanálises com baixo grau de certeza, o que deve ser considerado ao interpretar estes resultados</p> <p>Impossibilidade de realizar as metanálises planejadas (de dados de pacientes individuais, em rede ou de subgrupos) devido à falta de dados relevantes</p>	1b
Singh et al, 2020	RS	Foram incluídos cinco estudos	Corticosteróides no tratamento da Covid-19	Diversos	<p>O benefício foi demonstrado em 3 estudos e em 2 não, com sugestão de dano em casos críticos</p> <p>O estudo RECOVERY foi o único ECR e demonstrou redução significativa de morte</p>	<p>Não relatadas pelos autores</p> <p>Os desenhos metodológicos dos estudos incluídos (4 retrospectivos e 1 quase-prospectivo) têm baixo poder estatístico</p>	2a

DEXAMETASONA							
Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
<p><i>The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies - REACT Working Group 2020</i></p>	<p>MA prospectiva que reuniu dados de sete ECR</p> <p>Os estudos foram conduzidos em 12 países, de 26/02/2020 a 06/07/2020</p> <p>Utilizadas as bases de dados <i>ClinicalTrials.gov, the Chinese Clinical Trial Registry, and the EU Clinical Trials</i></p>	<p>Selecionados estudos de pacientes com Covid-19, em estado grave</p>	<p>Os pacientes foram randomizados para receber, via sistêmica, dexametasona, hidrocortisona ou metilprednisolona (n = 678) versus tratamento-padrão ou placebo (n = 1025)</p>	<p>Eficácia e segurança de corticosteróides em pacientes com Covid-19 em estado grave</p> <p>O desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas aos 28 dias após a randomização. O desfecho secundário foi definido como eventos adversos sérios</p>	<p>A administração de corticosteroides sistêmicos, em comparação com o tratamento usual ou placebo, foi associada a uma mortalidade mais baixa em 28 dias em pacientes com Covid-19 em estado grave</p> <p>A RS totalizou 1.703 pacientes (idade média de 60 anos, sendo 488 [29%] mulheres)</p> <p>Cinco ensaios relataram mortalidade em 28 dias, 1 ensaio em 21 dias e 1 ensaio em 30 dias</p> <p>Houve diferença estatisticamente significativa entre as 222 mortes dos 678 pacientes randomizados para corticosteróides e 425 mortes entre os 1.025 pacientes randomizados para tratamento usual ou placebo (OR, 0,66 [IC 95%, 0,53-0,82]; P <0,001</p> <p>OR de associação com mortalidade foi de 0,64 (IC 95%, 0,50-0,82; P <0,001) para dexametasona, em comparação com o tratamento usual ou placebo (3 ensaios, 1.282 pacientes e 527 mortes); OR de 0,69 (IC de 95%, 0,43-1,12; P = 0,13) para hidrocortisona (3 ensaios, 374 pacientes e 94 mortes); OR de 0,91 (95% CI, 0,29-2,87; P = 0,87) para metilprednisolona (1 ensaio, 47 pacientes e 26 mortes)</p> <p>Entre os seis ensaios que relataram eventos adversos graves, 64 eventos ocorreram em 354 pacientes randomizados para corticosteroides e 80 eventos em 342 pacientes randomizados para tratamento usual ou placebo</p>	<p>Por ser de natureza prospectiva, esta MA implica em pouco risco de viés de reporte e de publicação nos estudos incluídos, mas é possível que ocorram</p> <p>Não foi realizado acompanhamento pós-alta em alguns estudos. Dessa forma, não se conhece o efeito dos corticosteroides na mortalidade pós-alta em 28 dias, e se diferem da mortalidade pré-alta</p> <p>Os reportes e as definições dos EA graves não foram consistentes entre os ensaios. Dessa forma, estes dados não foram avaliados em metanálise</p> <p>Os estudos recrutaram apenas adultos e o efeito dos corticosteroides sobre as crianças permanece obscuro</p> <p>Os ensaios foram conduzidos em ambientes considerados de alta renda</p>	<p>1b</p>

PLASMA CONVALESCENTE							
Estratégia de busca: (COVID-19[Title/Abstract]) AND (COVID-19 convalescent plasma treatment[Title/Abstract] OR convalescent plasma treatment for Covid-19[Title/Abstract] OR SARS-CoV-2 convalescent plasma treatment[Title/Abstract] OR COVID19 serum therapy[Title/Abstract]) Filters applied: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.							Data da busca: 20/11/2020
Total de estudos: 17							Estudos incluídos: 1
Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Li et al, 2020	ECR aberto, multicêntrico em sete centros médicos, China	103 pacientes randomizados. Critérios de inclusão: pelo menos 18 anos de idade; diagnóstico de Covid-19 por teste de PCR e ter resultado positivo até 72 horas antes da randomização; pneumonia confirmada por imagem de pulmão; aceite na participação das etapas do estudo e não ter participado de outro ECR anteriormente	Grupo intervenção: plasma convalescente (PC) adicionado ao tratamento-padrão (52 pacientes) versus somente terapia padrão – grupo controle (n = 51), estratificados pela severidade da doença	Eficácia e eventos adversos do PC na terapia para pacientes com Covid-19 O desfecho primário foi melhora clínica em 28 dias, definida como alta hospitalar ou redução de 2 pontos na escala de severidade da doença (onde 1 = alta hospitalar e 6 = morte) Desfecho secundário: mortalidade em 28 dias; tempo para alta hospitalar; negatificação viral em PCR após 72 horas	Idade média de 70 anos, 60 homens [58.3%], 101 (98.1%) completaram o ECR Melhora clínica em 28 dias ocorreu em 51.9% (27/52) do grupo PC versus 43.1%(22/51) no grupo controle ([95% CI, -10.4% a 28.0%]; [HR], 1.40 [95%CI, 0.79-2.49]; P = .26) Nos pacientes portadores de doença, severa este desfecho ocorreu em 91.3% (21/23) do grupo PC versus 68.2% (15/22) do grupo controle (HR, 2.15 [95%CI, 1.07-4.32]; P = .03) Não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade em 28 dias (15.7% versus 24.0%; OR, 0.65 [95%CI, 0.29-1.46]; P = .30) e no tempo para a alta hospitalar (51.0% versus 36.0%; HR, 1.61 [95%CI, 0.88-2.93]; P = .12) O PC foi significativamente associado à conversão da taxa viral por PCR em 72 horas para 87.2% dos pacientes versus 37.5% dos pacientes do grupo controle (OR, 11.39 [95%CI, 3.91-33.18]; P < .001) Dois pacientes do grupo PC experimentaram eventos adversos (arrepios, rash/dispnéia severa e cianose) horas após o uso do PC Entre pacientes com Covid-19 grave, a terapia de PC, adicionada ao tratamento-padrão, em comparação com o padrão tratamento sozinho, não resultou em uma melhora estatisticamente significativa no tempo para melhora em 28 dias	Foram relatadas as seguintes limitações: amostra pequena e interrupção prematura podem ter diminuído o poder do estudo em detectar benefícios clínicos importantes do PC. É um ensaio aberto cujo desfecho primário foi baseado, em algum grau, na análise clínica dos médicos. Uso de terapia-padrão nos dois grupos. Tempo curto de observação (28 dias)	2b

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR							
Estratégia de busca: (COVID-19[Title/Abstract]) AND (Heparin, Low-Molecular-Weight[Title/Abstract] OR Heparin, Low Molecular Weight[Title/Abstract] OR LMWH[Title/Abstract] OR Low Molecular Weight Heparin[Title/Abstract] OR Low-Molecular-Weight Heparin[Title/Abstract]). Filters applied: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.							Data da busca: 20/11/2020
Total de estudos: 4							Estudos incluídos: 1
Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Hasan et al, 2020	RS	Pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva (UTI)	Qualquer tipo de anticoagulação (profilática ou terapêutica)	Prevalência de tromboembolismo venoso (trombose venosa profunda e embolia pulmonar)	Foram incluídos 12 estudos incluindo-se estudos, retrospectivos, uma coorte prospectiva e uma análise de corte transversal A idade variou entre 59 e 70 anos de idade Todos os estudos utilizaram heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada como tromboprolifáticos. A prevalência combinada (anticoagulação terapêutica e profilática) para TEV foi de 38% (IC de 95% 10–70%) e 27% (IC 95% 17–40%), respectivamente Os autores concluíram que, mesmo ocorrendo hipercoagulação e havendo alta prevalência de falha de tromboprolifaxia entre pacientes Covid-19 nas UTIs, a necessidade de tromboprolifaxia para TEV não pode ser exagerada	Não foram incluídos ECR para investigar a efetividade da tromboprolifaxia com base em heparina para pacientes críticos de Covid-19 A maioria dos estudos incluídos foi conduzido em países europeus, o que pode limitar a generalização dos dados para outras populações	2a

INTERFERON β							
Estratégia de busca: (covid-19[Title/Abstract]) AND (Interferon β[Title/Abstract])							Data da busca: 20/11/2020
Total de estudos: 46							Estudos incluídos: 2
Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Davoudi-Monfared et al, 2020	ECR aberto, Irã	ECR para verificar eficácia e segurança do Interferon β (IFN) em pacientes com Covid-19 severa (n = 81)	- Grupo intervenção: 42 pacientes recebendo Interferon β-1a com adição dos medicamentos do protocolo nacional (HCQ + lopinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir) - Grupo controle: 39 pacientes recebendo somente medicamentos do protocolo nacional	- Desfecho primário: tempo para atingir a resposta clínica - Desfechos secundários: tempo de permanência no hospital; tempo na unidade de terapia intensiva; mortalidade no 28º dia; resultado do uso de Interferon β cedo ou tarde, na mortalidade; eventos adversos; complicações durante a hospitalização	Idade média (DP) do grupo IFN e controle foi de 56.0±16 e 59.5±14 anos, respectivamente Diagnóstico: 52 (64.19%) por PCR-tempo real de nasofaringe para SARS-CoV-2 e 29 (35.81%) por achados clínicos e de imagem Principais queixas: tosse, febre e falta de ar Desfecho primário – tempo para resposta clínica: não houve diferença estatística entre os grupos (9.7±5.8 versus 8.3±4.9 dias) P=0.95) No 7º dia da terapia, 19% dos pacientes do grupo IFN receberam alta, sem mortes, e 28% dos pacientes do grupo controle receberam alta, mas com 25% de mortes. Entretanto, não houve diferença estatisticamente significante (OR 0.60; 95% CI, 0.21 a 1.69). No 14º dia houve diferença estatisticamente significante para os 66.7% pacientes do grupo IFN versus 43.6% dos pacientes no grupo controle (OR, 2.5; 95% CI, 1.05 a 6.37) Tempo para administração do IFN: a administração na fase inicial da doença reduziu significativamente a mortalidade (OR, 13.5; 95% CI, 1.5 a 118) e a administração tardia demonstrou não exercer efeito significativo na mortalidade (OR, 2.1; 95% CI, 0.48 a 9.6) Não houve diferença estatisticamente significativa para os desfechos secundários	ECR aberto Devido às condições de emergência e à pouca experiência com a Covid-19 não foi possível determinar com acurácia a gravidade da doença dos pacientes internados na UTI Conclusões: Adição de IFN ao tratamento-padrão não reduziu o tempo para atingir resposta clínica, mas reduziu significativamente a alta hospitalar sem mortalidade, principalmente se administrado na fase inicial da doença	2b
Hung et al, 2020	ECR aberto, prospectivo, fase II, em seis hospitais de Hong Kong	Pacientes adultos com Covid-19	86 pacientes randomicamente alocados (2:1) no grupo intervenção para 14 dias de tratamento com lopinavir 400mg + ritonavir 100mg a cada 12h; ribavirina a cada 12h e 3 doses de 8 ml UI de IFN beta 1-b em dias alternados 41 pacientes alocados no grupo controle – 14 dias de tratamento com lopinavir 400mg + ritonavir 100mg a cada 12h	O desfecho primário avaliado foi o tempo para a negatificação do esfregaço do swab nasofaríngeo por RT-PCR, para síndrome respiratória aguda grave por coronavírus na população por intenção de tratar (ITT) Diarréia e náusea ocorreram nos dois grupos. Não ocorreram mortes Os autores concluíram que a terapia antiviral tripla precoce foi segura e superior ao lopinavir/ritonavir no alívio dos sintomas, reduzindo o tempo para a eliminação do vírus e o tempo de permanência hospitalar dos pacientes com Covid-19, justificando a realização de mais estudos com a inclusão do IFN	A média de idade foi 52 anos (intervalo interquartil [IQR] 32–62); 68 (54%) eram homens O número médio desde o início dos sintomas até o início do tratamento foi de 5 dias (IQR 3–7) O grupo intervenção levou à média estatisticamente significativa e menor para negatificação do swab nasofaríngeo (7 dias [IQR 5–11]) do que o grupo controle (12 dias [8–15]; HR 4.37 [95% CI 1.86–10.24], p=0.0010) Diarréia e náusea ocorreram nos dois grupos. Não ocorreram mortes Os autores concluíram que a terapia antiviral tripla precoce foi segura e superior ao lopinavir/ritonavir no alívio dos sintomas, reduzindo o tempo para a eliminação do vírus e o tempo de permanência hospitalar dos pacientes com Covid-19, justificando a realização de mais estudos com a inclusão do IFN	Foi um ensaio clínico aberto, sem grupo placebo e com confundimento por subgrupo, sem IFN β dentro da combinação grupo Como o INF pareceu sugerir maior eficácia, é preciso um ECR fase III, com um grupo controle com placebo A ausência de doenças graves nos pacientes estudados não permite a generalização destes achados para casos graves	2b

ATAZANAVIR							
Observação: O atazanavir vem sendo utilizado em diversos centros de tratamento da Covid-19 como parte da terapia padrão. Até o momento, não há estudo robusto avaliando diretamente o atazanavir. Dessa forma, a análise de seus efeitos está demonstrada indiretamente							
Estratégia de busca: (COVID-19[Title/Abstract]) AND (Reyataz[Title/Abstract] OR Atazanavir[Title/Abstract])							Data da busca: 20/11/2020
Total de estudos: 18							Estudos incluídos: 1
Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Davoudi-Monfared et al, 2020				Ver este estudo na análise para Interferon β			1b

OSELTAMIVIR							
Observação: O oseltamivir vem sendo utilizado em diversos centros de tratamento da Covid-19 como parte da terapia padrão. Até o momento, não há estudo robusto avaliando diretamente o oseltamivir. Dessa forma, a análise de seus efeitos está demonstrada indiretamente							
Estratégia de busca: (COVID-19[Title/Abstract]) AND (OSELTAMIVIR[Title/Abstract] OR TAMIFLU[Title/Abstract])							Data da busca: 20/11/2020
Total de estudos: 78							Estudos incluídos: 2
Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Borba et al, 2020 (ver a análise para HCQ/CQ)				Ver este estudo na análise para HCQ/CQ	Resultados preliminares sugerem que doses mais altas de CQ não devem ser recomendadas para pacientes criticamente enfermos com Covid-19 devido aos riscos potenciais à segurança, especialmente quando administrada concomitantemente com azitromicina e oseltamivir		2b
Tahvildari, 2020	RS	Oito artigos incluídos (417 pacientes com idade média de 48 anos)	Tratamentos antivirais comuns	O objetivo foi caracterizar a clínica, o diagnóstico e o tratamento de pacientes hospitalizados com Covid-19	O sintoma mais comum foi febre (reportada em 62% a 82% dos pacientes). Também rinorréia, tontura, arrepios, relatados com menor frequência e elevada taxa de proteína C reativa (60%) A progressão para síndrome aguda de angústia respiratória (SDRA) foi a complicação mais comum (21%) Imagens de TC exibiram opacificação tipo vidro fosco (80%), bem como envolvimento pulmonar bilateral (69%) As modalidades mais comuns de tratamento antiviral foram lopinavir/ritonavir (inibidor da protease do HIV), arbidol (inibidor de fusão da influenza) e oseltamivir (inibidor da neuraminidase) Não foram relatadas informações suficientes sobre a eficácia de cada regime mas, de acordo com alguns estudos, os anti-HIV podem trazer melhora clínica e redução da carga viral de forma mais rápida	Há um potencial risco de viés devido à inclusão de estudos do tipo relato de casos ou série de casos. Nesta análise, não foram incluídos estudos observacionais, nem ECR/quasi-ECR	3a

TOCILIZUMABE							
Estratégia de busca: (covid-19[Title/Abstract]) AND (tocilizumab[Title/Abstract] OR monoclonal antibody MRA[Title/Abstract] OR Actemra[Title/Abstract] OR roactemra[Title/Abstract]) Filters applied: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.							Data da busca: 20/11/2020
Total de estudos: 25							Estudos incluídos: 1
Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Aziz et al, 2020	RS e MA de ECR e estudos de coorte publicados nas bases de dados PubMed, Embase, Web of Science, WHO COVID, LitCOVID, Cochrane databases entre 01/01 a 23/07/2020	23 estudos com pacientes Covid-19 preencheram os critérios de inclusão, todos observacionais Foram incluídos 6.279 pacientes, sendo 1.897 no grupo tocilizumabe (TOC) e 4.382 no grupo controle	Pacientes que receberam tocilizumabe versus pacientes que receberam o tratamento-padrão A dose de TOC utilizada foi 8mg/kg na maioria dos estudos	Avaliar a eficácia da adição de TOC ao tratamento-padrão em pacientes com Covid-19 Desfechos agrupados (mortalidade geral, necessidade de ventilação mecânica, admissão na unidade de terapia intensiva e infecções secundárias)	A mortalidade geral foi menor no grupo TOC (DR: -0.06; 95% CI: -0.12 to -0.01; p = .03; I2= 80.9%. A análise de subgrupo demonstrou mortalidade menor em pacientes com Covid-19, em estado grave, no grupo TOC, em relação ao grupo controle (DR: -0.12; 95% CI: - 0.18 to -0.06; p < .01; I2= 53.7%) A necessidade de ventilação mecânica foi avaliada em 11 estudos e não foram observadas diferenças entre os grupos (DR: -0.04; 95% CI: -0.15 to 0.06; p = .44; I2= 89.5%). A análise de subgrupo com pacientes em estado grave apontou uma necessidade menor de ventilação mecânica no grupo TOC (DR: -0.11; 95% CI: -0.19 to -0.02; p = .01; I2= 74.0%) A admissão na UTI foi avaliada em sete estudos e não houve diferença entre os grupos (DR: 0.003; 95% CI: -0.14 to 0.14; p = 1.00; I2= 90.7%). Porém, análise de subgrupo com pacientes graves demonstrou melhor resultado para o grupo TOC (DR: -0.12; 95% CI: -0.34 to 0.10; p = .29; I2= 87.1%) Infecções secundárias foram avaliadas em nove estudos e não houve diferença entre os grupos (DR: 0.10; 95% CI: -0.01 to 0.20; p =.07; I2=86.3%), nem nas análises de subgrupos	Inclusão somente de estudos observacionais; ocorreu heterogeneidade significativa nos estudos incluídos (provavelmente pela grande diferença entre os tratamentos-padrão utilizados em cada estudo); os estudos não mediram de forma consistente a IL-6 sérica e, portanto, não foi possível estabelecer uma relação com a atividade do medicamento; não houve padronização no número de dosagens dos medicamentos, via de administração e tempo de administração, o que pode ter sido responsável pela diferença nos resultados observados entre os estudos	2a

LOPINAVIR/RITONAVIR							
Estratégia de busca: (COVID-19[Title/Abstract]) AND (RITONAVIR[Title/Abstract] AND (LOPINAVIR[Title/Abstract])) Filters applied: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review						Data da busca: 20/11/2020	
Total de estudos: 40						Estudos incluídos: 2	
Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Bhattacharyya et al, 2020	RS e MA de ECR e estudos observacionais revisados por pares foram incluídos	Pacientes com Covid-19 confirmada por exames laboratoriais	Ritonavir/Lopinavir (R/L) como grupo intervenção versus tratamento padrão, como grupo comparador	Eficácia e segurança: cura virológica (não detecção de RNA de SARS-CoV-2 em fluidos biológicos), mortalidade, piora clínica ou progressão da doença durante o tratamento, tolerabilidade	<p>Treze estudos foram incluídos, sendo cinco ECR e oito observacionais</p> <p>Embora nenhuma diferença tenha sido encontrada em termos de mortalidade, progressão da doença para um estado mais grave e cura virológica nos dias 7^o a 10^o, a terapia R/L mostrou algum benefício em termos de redução do tempo para depuração virológica e diminuiu a duração da hospitalização</p> <p>Duração da internação – três estudos - o tratamento com R/L demonstrou redução significativa na duração da internação hospitalar (DM: -1,466 (-2,403 a - 0,529), I2 = 0%, modelo de efeito fixo)</p> <p>Mortalidade – três estudos relataram mortalidade comparativa entre R/L e tratamento-padrão. Nenhuma diferença foi observada entre os grupos (OR: 1,208 (0,563–2,592), I2 = 26,42%)</p> <p>Progressão da doença para um estado mais grave – quatro estudos relataram não ocorrer diferença entre L/R e o tratamento-padrão (OR: 1,466 (0,722–2,895), I2 = 43,6%)</p> <p>Cura virológica entre os dias 7^o a 10^o - três estudos - nenhuma diferença foi observada entre os dois braços (OR: 0,777 (0,371-1,630), I2 = 23,14%)</p> <p>Segurança: A combinação R/L foi associada à maior incidência de diarreia (2 estudos, OR: 11,44; IC 95% 1,45–90,21, I2 = 0%, efeito fixo); no entanto, nenhuma diferença foi observada em outros efeitos adversos, como por exemplo, perda de apetite (2 estudos, OR: 5,97; IC de 95%: 0,71-49,96, I2 = 0%, efeito fixo), elevação da Alanina aminotransferase (ALT) (5 estudos, OR: 0,53; IC 95%: 0,21-1,36, I2 = 0%, efeito fixo), elevação da Aspartato aminotransferase (AST) (5 estudos, OR: 0,92; IC 95%: 0,52-1,63, I2 = 0%, efeito fixo) e ocorrência de efeito adverso sério (2 estudos, OR: 0,55; IC 95%: 0,29-1,04, I2 = 0%, efeito fixo)</p> <p>Outros efeitos adversos relatados em ambos os braços, sem diferença entre eles, foram ocorrência de trombocitopenia, intervalo QT prolongado, distúrbios do sono, neutropenia, erupção cutânea, leucopenia, linfopenia, anemia e desconforto abdominal</p>	<p>Não há até o momento ECRDC de alta qualidade</p> <p>A maioria das comparações é baseada em estudos observacionais, que normalmente fornecem evidências de baixa qualidade</p> <p>Na maioria dos estudos, a lacuna entre o início dos sintomas e o início do tratamento varia muito</p> <p>Poucas comparações foram possíveis</p>	2a
Cantini et al, 2020	RS com dados de estudos publicados até 25 de agosto de 2020 Não foi realizada MA	28 artigos incluídos na RS. Não relatam o número de pacientes	Lopinavir/ritonavir, favipiravir, remdesivir, dexametasona, hidroxiquina, colchicina, tocilizumabe, sarilumabe, siltuximabe, anakinra, baricitinibe, ruxolitinibe, mavrilumabe e itolizumabe	Taxa de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), mortalidade, melhora da função respiratória e altas hospitalares	<p>A eficácia e segurança de lopinavir/ritonavir foram avaliadas em 245 pacientes em um estudo retrospectivo e um ECR. Não ocorreram diferenças significativas entre o tratamento com lopinavir/ritonavir e a terapia-padrão na resolução da febre, altas hospitalares, tempo para melhora clínica, óbitos e redução de carga viral</p> <p>Esta RS concluiu que, além da terapia de suporte, até agora a melhor abordagem terapêutica para Covid-19 pode ser a terapia de combinação, incluindo remdesivir 100mg/dia (dose de ataque de 200mg no primeiro dia) no primeiro estágio da doença, e dexametasona combinada 6mg/dia mais baricitinibe 4mg/dia para combater a desregulação imunológica desencadeada pela infecção por SARS-CoV-2</p>	<p>O nível geral de evidência é baixo, devido à escassez de publicações de ensaios randomizados controlados. A escolha majoritária por desenhos de estudos abertos se deve provavelmente à urgência do início de um tratamento. Além disso, as diferentes dosagens de medicamentos empregados, a variabilidade do intervalo entre o início dos sintomas e o início da terapia, os diferentes graus de gravidade da doença dos pacientes inscritos entre os diferentes ensaios, a ausência de controles padronizados e as diferentes medidas de resultados podem explicar os resultados conflitantes</p>	2a

REMDESIVIR (sem registro no Brasil)							
Estratégia de busca: (COVID-19[Title/Abstract]) AND (REMDESIVIR[Title/Abstract] OR TAMIFLU[Title/Abstract]) Filters applied: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.						Data da busca: 20/11/2020	
Total de estudos: 28						Estudos incluídos: 2	
Detalhamento dos estudos incluídos							
Estudo e ano	Desenho do estudo	Pacientes e número	Grupo Intervenção e Grupo Comparador	Desfechos analisados	Resultados e Conclusões	Limitações	Nível de evidência e grau de recomendação dos estudos incluídos – Oxford Centre for Evidence-based Medicine
Cantini et al, 2020	RS com dados de estudos publicados até 25 de agosto de 2020 Não foi realizada MA	28 artigos incluídos na RS. Não relatam o número de pacientes	Lopinavir/ritonavir, favipiravir, remdesivir, dexametasona, hidroxicloroquina, colchicina, tocilizumabe, sarilumabe, siltuximabe, anakinra, baricitinibe, ruxolitinibe, mavrilimumabe e itolizumabe	Taxa de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), mortalidade, melhora da função respiratória e altas hospitalares	Um ensaio clínico aberto e dois ECR avaliaram a eficácia e segurança do remdesivir na pneumonia por Covid-19. Um ECR com 237 pacientes, 158 alocados para remdesivir e 79 para placebo; o segundo ECR com 1.059 pacientes, 538 randomizados para remdesivir e 521 para placebo. Resultados conflitantes foram obtidos porque no primeiro estudo não houve diferença na melhora da escala de gravidade entre o grupo remdesivir e controle (p: 0,24). Porém, no segundo ECR houve redução significativa do tempo de recuperação com remdesivir (p: 0,001; 74,4% versus 59%; OR ajustado: 2,03; IC de 95% 1,34–3,08) e a mortalidade não diferiu significativamente entre os grupos Em ambos os RCTs ocorreram eventos adversos graves (SAEs) em cerca de 20% dos pacientes Em um recente estudo aberto e randomizado, houve redução significativa da mortalidade no 14º dia na coorte remdesivir (7,6% versus 12,5%, OR 0,38; IC de 95% 0,22–0,68, p = 0,001)	O nível geral de evidência é baixo, devido à escassez de publicações de ensaios randomizados controlados. A escolha majoritária por desenhos de estudos abertos se deve provavelmente à urgência do início de um tratamento. Além disso, as diferentes dosagens de medicamentos empregados, a variabilidade do intervalo entre o início dos sintomas e o início da terapia, os diferentes graus de gravidade da doença dos pacientes inscritos entre os diferentes ensaios, a ausência de controles padronizados e as diferentes medidas de resultados podem explicar os resultados conflitantes	2a
Elsawah et al, 2020b	RS e MA em rede de ECR e estudos observacionais publicados até 12 de outubro de 2020	Pacientes com confirmação para Covid-19, hospitalizados, com qualquer grau de severidade e com 12 anos de idade ou mais.	Grupo intervenção: remdesivir IV 10 dias - uma dose de ataque de 200mg no primeiro dia, seguido por 100mg uma vez ao dia por mais 9 dias Dois grupos comparadores: remdesivir de 5 dias e placebo. O braço do remdesivir de 5 dias inclui tratamento com 200mg de remdesivir no 1º dia seguido por 4 dias de 100mg uma vez ao dia	Desfechos primários são a taxa de recuperação e de mortalidade. Os secundários tratam do perfil de segurança do remdesivir	Os ensaios clínicos incluídos recrutaram 2.276 pacientes: 1.086 no grupo remdesivir de 10 dias, 391 pacientes no grupo remdesivir de 5 dias e 799 pacientes no grupo controle Quatro ensaios clínicos e um estudo observacional foram incluídos O remdesivir por 10 dias aumentou a taxa de recuperação no 14º dia em 50% (RR = 1,5, IC 95%= 1,33-1,7), enquanto no 28º dia estava aumentado em 14% entre os pacientes moderados e graves (RR = 1,14, IC 95% = 1,06– 1,22) Além disso, o remdesivir diminuiu a taxa de mortalidade no 14º dia em 36% entre todos os pacientes (RR = 0,64, IC 95%= 0,45-0,92), mas não no 28º dia (RR = 1,05, IC de 95% = 0,56-1,97). Pacientes com ventilação não mecânica mostraram melhor resposta ao remdesivir na recuperação (RR = 0,3, IC 95%= 0,13–0,7 O remdesivir reduziu eventos adversos graves e nenhum efeito adverso significativo de Grau 3 ou 4 foi relatado	Diferenças na linha de base entre os estudos Diferença de idades dos pacientes recrutados Baixo número de estudos	2a

RIBAVIRINA	
Estratégia de busca: (Covid-19[Title/Abstract]) AND (RIBAVIRIN[Title/Abstract]) Filters applied: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.	Data da busca: 20/11/2020
Total de estudos: 10 - Nenhum atende aos critérios de inclusão.	Estudos incluídos: 0

Legenda: RS = revisão(ões) sistemática(s); MA = metanálise(s); ECR = ensaio(s) clínico(s) randomizado(s); ECRDC = ECR duplo-cego(s); HCQ = hidroxicloroquina; CQ = cloroquina; QTc = intervalo QT corrigido; OR = odds ratio (razão de chances); DP = desvio padrão; IC = intervalo de confiança; DMP = diferença de média ponderada; DM = diferença de média; DR = diferença de risco ou redução do risco absoluto; PCR = polymerase chain reaction; HBPM = heparina de baixo peso molecular; TEV = tromboembolismo venoso; AZI = azitromicina; EO = estudo(s) observacional(is); ECG = eletrocardiograma(s); GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations; TC = tomografia(s) computadorizada(s); TOC = tocilizumabe; IL = interleucina; R/L = ritonavir/lopinavir

Referências

Aziz M, Haghbin H, Sitta EA, et al. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Sep 12. doi: 10.1002/jmv.26509. Online ahead of print.

Baladia E, Pizarro AB, Ortiz-Muñoz L, Rada G. Vitamin C for COVID-19: A living systematic review. *Medwave*. 2020 Jul 28;20(6):e7978. English. doi: 10.5867/medwave.2020.06.7978. PMID: 32759894.

Bhattacharyya A, Kumar S, Sarma P, et al. Safety and efficacy of lopinavir/ritonavir combination in COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Indian J Pharmacol*. Jul-Aug 2020;52(4):313-323. doi: 10.4103/ijp.IJP_627_20.

Orbáñez MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *CloroCovid-19 Team. JAMA Netw Open*. 2020 Apr 24;3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.

Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):517-525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638. Epub 2020 Jun 3.

Cantini F, Goletti D, Petrone L et al. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. *Drugs*. 2020 Oct 17;1-18. doi: 10.1007/s40265-020-01421-w. Online ahead of print.

Chen C, Pan K, Wu B, et al. Safety of hydroxychloroquine in COVID-19 and other diseases: a systematic review and meta-analysis of 53 randomized trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Aug 11:1-12. doi: 10.1007/s00228-020-02962-5. Online ahead of print.

Das RR, Jaiswal N, Dev N, et al. Efficacy and Safety of Anti-malarial Drugs (Chloroquine and Hydroxy-Chloroquine) in Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Jul 29;7:482. doi: 10.3389/fmed.2020.00482. eCollection 2020.

Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, et al. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β -1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Aug 20;64(9):e01061-20. doi: 10.1128/AAC.01061-20. Print 2020 Aug 20.

Elsawah HK, Elsokary MA, Elrazzaz MG, Elshafie AH. Hydroxychloroquine for treatment of nonsevere COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Med Virol*. 2020a. Aug 18:10.1002/jmv.26442. doi: 10.1002/jmv.26442. Online ahead of print.

Elsawah HK, Elsokary MA, Abdallah MS, Elshafie AH. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized Covid-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020b. Oct 31:e2187. doi: 10.1002/rmv.2187. Online ahead of print.

Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo)*. 2020 Sep;73(9):593-602. doi: 10.1038/s41429-020-0336-z. Epub 2020 Jun 12.

Hasan SS, Radford S, Kow CS, Zaidi STR. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(4):814-821. doi:10.1007/s11239-020-02235-z

Huang M, Tang T, Pang P, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol.* 2020 May 18;12(4):322-325. doi: 10.1093/jmcb/mjaa014.

Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020 May 30;395(10238):1695-1704. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4. Epub 2020 May 10.

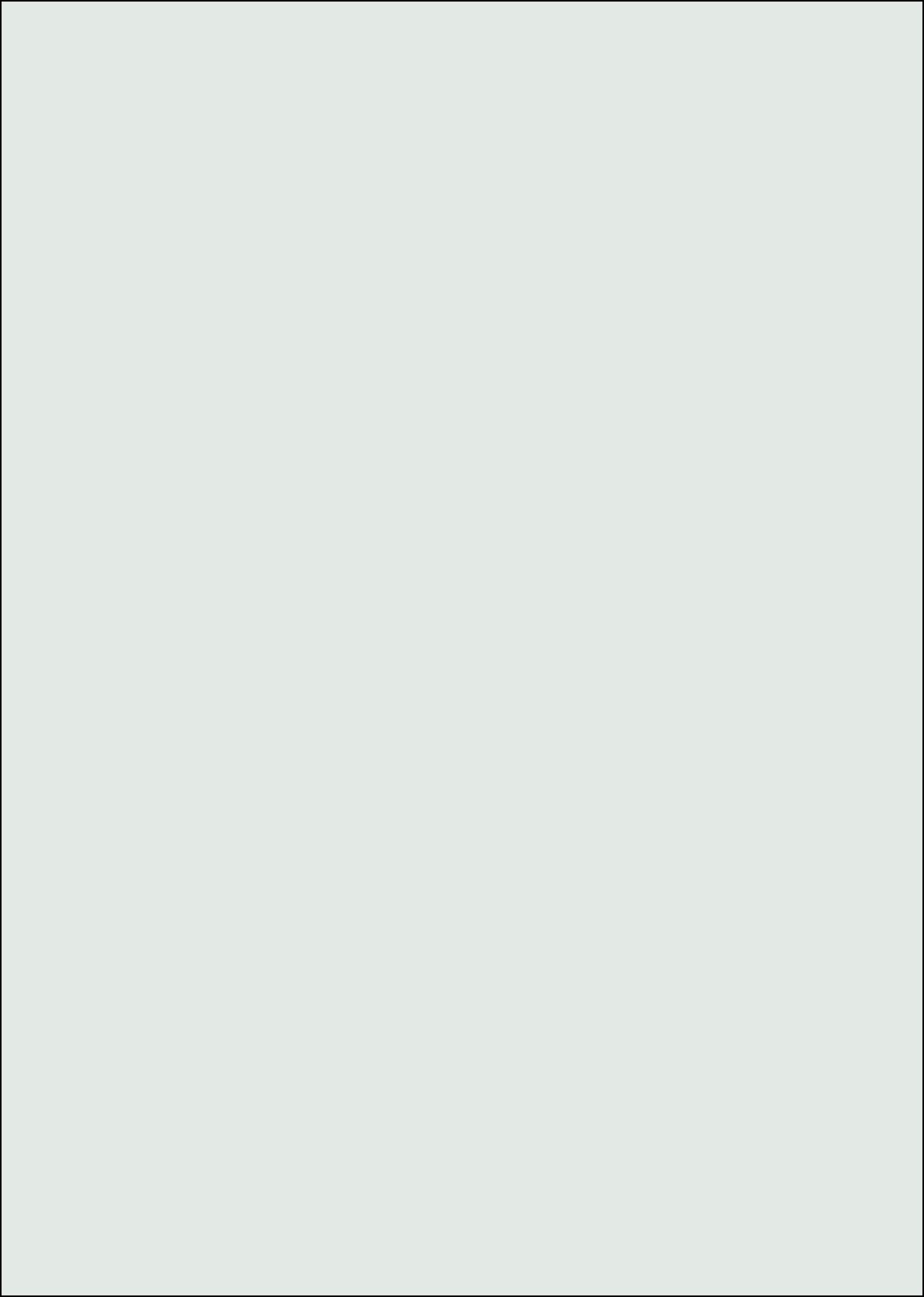
Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, et al. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):367-382. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.015

Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, et al. Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS Med.* 2020;17(9):e1003293. Published 2020 Sep 17. doi:10.1371/journal.pmed.1003293.

Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Aug 4;324(5):460-470. doi: 10.1001/jama.2020.10044. Erratum in: *JAMA.* 2020 Aug 4;324(5):519. PMID: 32492084; PMCID: PMC7270883. PMID: 32492084 PMCID: PMC7270883 DOI: 10.1001/jama.2020.10044.

Mega, TA, Feyissa TM, Bosho DD, et al. The Outcome of Hydroxychloroquine in Patients Treated for COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Can Respir J.* 2020 Oct 13;2020:4312519. doi: 10.1155/2020/4312519. eCollection 2020.

Pereira M, Damascena AD, Azevedo LMG, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 20





Conselho
Federal de
Farmácia