

## Terapia medicamentosa para infecções por coronavírus em humanos: revisão sistemática rápida

### Pharmacological therapies for patients with human coronavirus infections: a rapid systematic review

Keitty Regina Cordeiro de Andrade (<https://orcid.org/0000-0002-8882-6856>)<sup>1</sup>  
Viviane Karoline da Silva Carvalho (<https://orcid.org/0000-0002-6804-2333>)<sup>1</sup>  
Cecília Menezes Farinasso (<https://orcid.org/0000-0002-3612-4422>)<sup>1</sup>  
Aurelina Aguiar de Lima (<https://orcid.org/0000-0002-6240-1067>)<sup>1</sup>  
Roberta Borges Silva (<https://orcid.org/0000-0001-7273-5151>)<sup>1</sup>  
Virginia Kagure Wachira (<https://orcid.org/0000-0001-8018-9939>)<sup>1</sup>  
Helaine Carneiro Capucho (<https://orcid.org/0000-0002-5438-7963>)<sup>2</sup>  
Patrícia Medeiros de Souza (<https://orcid.org/0000-0003-4022-9187>)<sup>2</sup>  
Tazio Vanni (<https://orcid.org/0000-0003-0398-9814>)<sup>1</sup>  
Camile Giaretta Sachetti (<https://orcid.org/0000-0003-1556-8339>)<sup>1</sup>  
Daniela Fortunato Rêgo (<https://orcid.org/0000-0003-1935-2201>)<sup>1</sup>

**Abstract** *This work aimed to evaluate the effects of drug therapies for coronavirus infections. Rapid systematic review with search in the MEDLINE, EMBASE, Cochrane, BVS, Global Index Medicus, Medrxiv, Clinicaltrials.gov and International Clinical Trials Registry Platform databases. Thirty-six studies evaluating alternative drugs against SARS, SARS-CoV-2 and MERS were included. Most of the included studies were conducted in China with an observational design for the treatment of COVID-19. The most studied treatments were with antimalarials and antivirals. In antimalarial, the meta-analysis of two studies with 180 participants did not identify the benefit of hydroxychloroquine concerning the negative viral load via real-time polymerase chain reaction, and the use of antivirals compared to standard care was similar regarding outcomes. The available scientific evidence is preliminary and of low methodological quality, which suggests caution when interpreting its results. Research that evaluates comparative efficacy in randomized, controlled clinical trials, with adequate follow-up time and with the methods properly disclosed and subject to scientific peer review is required. A periodic update of this review is recommended.*

**Key words** *Coronavirus, Coronavirus Infections, Severe Acute Respiratory Syndrome, Therapeutics, Systematic Review*

**Resumo** *O objetivo deste trabalho foi avaliar efeitos de tratamentos medicamentosos para infecções por coronavírus. Revisão sistemática rápida com buscas nas bases MEDLINE, EMBASE, Cochrane, BVS, Global Index Medicus, Medrxiv, Clinicaltrials.gov e International Clinical Trials Registry Platform. Foram incluídos 36 estudos avaliando alternativas medicamentosas contra SARS, SARS-CoV-2 e MERS. A maioria dos estudos incluídos foi conduzida na China com delineamento observacional para tratamento da COVID-19. Os tratamentos mais estudados foram antimaláricos e antivirais. Nos antimaláricos, a metanálise de dois estudos com 180 participantes não identificou benefício da hidroxicloroquina em relação à negatificação da carga viral via reação em cadeia de polimerase em tempo real e o uso de antivirais comparado ao cuidado padrão foi similar em relação aos desfechos. As evidências científicas disponíveis são preliminares e de baixa qualidade metodológica, o que sugere cautela na interpretação dos dados. Pesquisas que avaliem a eficácia comparativa em ensaios clínicos randomizados, controlados, com tempo de acompanhamento adequado e com os métodos devidamente divulgados e sujeitos à revisão científica por pares são necessárias. Recomenda-se atualização periódica da presente revisão.*

**Palavras-chave** *Coronavírus, Infecções por Coronavírus, Síndrome Respiratória Aguda Grave, Terapêutica, Revisão Sistemática*

<sup>1</sup> Departamento de Ciência e Tecnologia, Ministério da Saúde. SCN Quadra 02 Projeção C, sala 105. 70712-902 Brasília DF Brasil.  
keitty.andrade@saude.gov.br

<sup>2</sup> Departamento de Farmácia, Universidade de Brasília. Brasília DF Brasil.

## Introdução

O surto de casos de pneumonia, que ocorreu inicialmente em Hubei, na China, evoluiu para a pandemia da Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)<sup>1</sup>. A doença tem como agente etiológico o coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2)<sup>2</sup>. A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou objetivos estratégicos sobre a pandemia, dentre eles, responder às lacunas críticas de conhecimento sobre as opções terapêuticas<sup>2</sup> disponíveis para infecções por coronavírus.

A compreensão da história natural completa da COVID-19 está em evolução. As orientações provisórias foram publicadas pela OMS<sup>3</sup>. Na apresentação clínica, a pneumonia parece ser a manifestação grave da infecção mais frequente, caracterizada principalmente por febre, tosse seca, dispneia e infiltrados bilaterais nos exames de imagem do tórax<sup>4-7</sup>. Até abril de 2020 não há vacinas ou tratamentos específicos para infecções por coronavírus em humanos.

Dada a situação em desenvolvimento com o coronavírus, os formuladores de políticas precisam urgentemente de sínteses de evidências para tomar decisões e orientar a população. Em circunstâncias como estas, as sínteses rápidas de evidências são recomendadas pela OMS<sup>8</sup>. Assim, o objetivo deste estudo é avaliar os efeitos das terapias medicamentosas para infecções por coronavírus.

## Métodos

### Delineamento e registro do protocolo

Foi realizada uma revisão sistemática rápida da literatura, um estudo secundário que reúne as evidências disponíveis sobre um tema, realizada de forma ágil, a fim de atender de forma oportuna os tomadores de decisão<sup>9</sup>. O estudo foi conduzido para informar cientificamente, e de modo imparcial, a tomada de decisão em saúde dos gestores do Ministério da Saúde do Brasil no contexto da emergência de saúde pública de importância nacional, COVID-19. O protocolo do estudo foi submetido na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO). O relato da presente revisão está em consonância com a recomendação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

## Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos de revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, casos-controles, e séries de casos que avaliassem os efeitos de alternativas medicamentosas de tratamento para infecção por qualquer tipo de coronavírus humano. Foram excluídos estudos que continham dados que não podiam ser extraídos completamente, dados considerados sobrepostos entre os estudos, capítulos de livro, cartas ao editor, pôsteres, editoriais, modelagens, diretrizes ou guias de países, estudos realizados em animais ou *in silico*.

## Fontes de informação e estratégias de busca

Foram realizadas buscas bibliográficas nas fontes Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), *Excerpta Medica dataBASE* (EMBASE), Biblioteca Cochrane e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As listas de referências bibliográficas dos estudos relevantes foram examinadas para identificar possíveis estudos elegíveis. Também foi conduzida busca no *Global Index Medicus*, *MedRix* e *Bioarxiv*, bem como buscas livres nos sites dos governos de países com casos confirmados e registros de ensaios clínicos por meio das bases *Clinicaltrials.gov* e *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP). Não houve restrições para idade dos participantes, idioma, *status* e ano de publicação.

As buscas foram atualizadas até 21 de abril de 2020. A estratégia de busca foi desenvolvida por um pesquisador e revisada, de forma independente, por outro pesquisador. Utilizou-se a seguinte estratégia de busca para pesquisar no Medline, sendo adaptada para os outros bancos de dados: ((“coronavirus”[mesh] or “cov”[all fields] or “coronavirus infections”[mesh] or “wuhan coronavirus”[all fields] or “human coronavirus”[all fields] or “coronavirus n163, human”[mesh] or “coronavirus oc43, human”[mesh] or “coronavirus 229e, human”[mesh] or covid-19[all fields] or “new coronavirus” [all fields] or 2019-ncov[all fields] or “novel coronavirus” [all fields] or betacoronavirus[all fields]) and (“antiviral agents”[mesh] or “therapeutics”[mesh] or drug[all fields] or “emergency treatment”[mesh])) and “treatment outcome”[mesh terms] ((“coronavirus”[mesh] or “cov”[all fields] or “coronavirus infections”[mesh] or “wuhan coronavirus”[all fields] or “human coronavirus”[all fields] or “coronavirus n163, human”[mesh] or “coronavirus oc43, human”[mesh] or “coronavirus 229e,

human"[mesh] or covid-19[all fields] or "new coronavirus" [all fields] or 2019-ncov[all fields] or "novel coronavirus" [all fields] or betacoronavirus[all fields]) and ("antiviral agents"[mesh] or "therapeutics"[mesh] or drug[all fields] or "emergency treatment"[mesh])) and "treatment outcome"[mesh terms].

### Processo de coleta dos dados

Para a seleção dos estudos e extração dos dados, utilizou-se o sistema Rayyan<sup>10</sup>. Após a remoção dos registros duplicados, duas revisoras de forma independente selecionaram os artigos por títulos e resumos, conforme os critérios de elegibilidade pré-definidos. Os artigos selecionados foram lidos na íntegra, também de forma independente, por duas autoras. Em ambas as etapas, os casos em desacordo foram resolvidos por uma terceira revisora. Os seguintes dados foram extraídos: autor, ano de publicação, país, delineamento do estudo, idade (anos em média), tipo de coronavírus, tamanho da amostra, proporção de homens (%), fontes de financiamento, intervenção, comparador, desfechos (clínicos, laboratoriais).

### Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada por seis pesquisadoras, de forma independente, utilizando ferramentas apropriadas para cada delineamento de estudo, como segue: a) revisões sistemáticas: *A Measurement Tool to Assess Reviews (AMSTAR 2)*<sup>11</sup>, b) ensaio clínico randomizado: avaliação do risco viés da Cochrane<sup>9</sup>, c) coorte e séries de casos: ferramentas do Instituto Joanna Briggs<sup>12</sup>.

### Síntese dos resultados e análise estatística

Os desfechos avaliados na presente revisão foram: taxa de mortalidade, desfechos clínicos (tempo de hospitalização, tempo de permanência na UTI, necessidade de ventilação mecânica não invasiva, necessidade de oxigenoterapia, eventos adversos, temperatura corporal) e detecção de RNA viral (RT-PCR). Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados de forma descritiva. Os dados dos desfechos avaliados pelos estudos incluídos foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas

respectivas medidas de confiança e variância (medida de dispersão, intervalos de confiança e valores de p).

Devido ao número limitado de estudos que relatam resultados semelhantes para as infecções, a metanálise foi conduzida apenas para dois estudos sobre hidroxicloroquina contra SARS-CoV-2. Uma metanálise utilizando o método Mantel-Hazel para dados dicotômicos com o modelo de efeitos aleatórios foi escolhida a priori. Utilizou-se razão de risco (RR) para estimativa pontual juntamente com o intervalo de confiança de 95%. O teste do qui-quadrado foi aplicado para medir a heterogeneidade entre os estudos com nível de significância  $p < 0,05$ . A magnitude da inconsistência foi medida usando as estatísticas do I-quadrado ( $I^2$ ). Foi considerada alta heterogeneidade quando  $I^2$  estava acima de 75%, moderada quando estava entre 55% e 75% e baixa quando  $I^2$  estava abaixo de 25%. Para a análise utilizou-se RevMan versão 5.3.

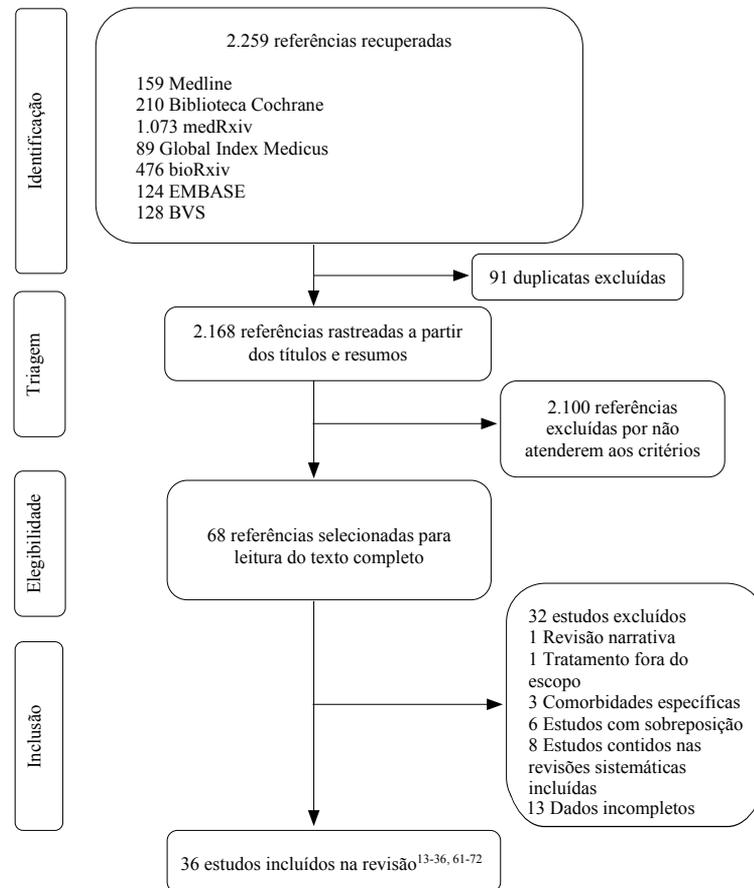
## Resultados

### Seleção dos estudos

Foram identificados 2.259 registros, dos quais 91 estavam duplicados. Após triagem de títulos e resumos, foram selecionados 68 registros para leitura de texto completo. Destes, 36 atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos na presente revisão. Os detalhes do processo de seleção estão ilustrados na Figura 1.

### Principais características dos estudos incluídos

As principais características dos estudos incluídos estão apresentadas no Quadro 1. Dentre os 36 estudos incluídos, a maioria eram coortes retrospectivas e foram conduzidas na China. A maior parte dos estudos foi publicada entre os anos de 2018 e 2020. A idade média dos pacientes foi de 48 anos, e a maioria dessas pessoas foram diagnosticadas com infecção por SARS-CoV-2 ou síndrome respiratória aguda grave por coronavírus (SARS-CoV) por meio de reação em cadeia de polimerase em tempo real (RT-PCR). Também foram incluídos estudos com pacientes acometidos por síndrome respiratória do oriente médio por coronavírus (MERS-CoV). Os efeitos dos tratamentos medicamentosos para coronavírus estão descritos no Quadro 2.



**Figura 1.** Processo de busca, seleção e inclusão dos estudos.

### Antimaláricos

Quatro ensaios clínicos randomizados (ECR)<sup>13-16</sup>, duas coortes retrospectivas<sup>17,18</sup>, uma coorte prospectiva<sup>19</sup> e três séries de casos<sup>20-22</sup> avaliaram o uso de hidroxiquina (HCQ) ou cloroquina (CQ) para SARS-CoV-2. Quatro estudos compararam HCQ com tratamento padrão<sup>13,14,16,19</sup>. Três estudos avaliaram o tempo para melhora clínica<sup>13,14,16</sup>. Em um ECR<sup>13</sup>, o tempo para normalização da temperatura corporal foi similar entre os grupos, enquanto em outros dois ECRs<sup>14,16</sup>, o tratamento com HCQ resultou em menor tempo. Em um único estudo<sup>14</sup>, o número de dias de tosse foi significativamente menor no grupo HCQ. Dois ECRs<sup>14,16</sup> avaliaram a negatização da carga viral por RT-PCR no sétimo dia após o início da terapia. A metanálise não encontrou diferença significativa na probabilidade de

negatização da carga viral por RT-PCR entre o grupo HCQ e o grupo que recebeu tratamento convencional (RR = 0,94; IC95%: 0,78 a 1,13; 180 participantes;  $I^2 = 0\%$ ) (Figura 2).

Além disso, uma coorte<sup>19</sup> apresentou uma proporção de pacientes com RT-PCR negativo significativamente menor no grupo HCQ. Uma coorte<sup>18</sup> demonstrou que o grupo HCQ apresenta maior risco de morte por qualquer causa quando comparado ao grupo sem HCQ. Contudo, outra coorte<sup>17</sup> não observou diferença entre os grupos.

Cinco estudos investigaram os efeitos da HCQ associada à azitromicina (AZT) em comparação ao tratamento padrão<sup>17-21</sup>. Em uma coorte<sup>19</sup>, a proporção de pacientes com RT-PCR negativo foi significativamente menor no grupo HCQ. Por outro lado, em série de casos<sup>20</sup>, a combinação terapêutica não teve efeito significativo.

**Quadro 1.** Principais características dos estudos incluídos na revisão (n = 36).

Autor, ano de publicação	País	Delineamento do estudo	Idade (média dos anos)	Tipo de coronavírus	Diagnóstico	Tamanho da amostra	Fontes de financiamento
<b>Antimalárico</b>							
Chen J et al. <sup>13</sup> (2020)	China	Ensaio clínico randomizado	50,5	SARS-CoV-2	RT-PCR	30	Shanghai Public Health Clinical Center
Chen Z et al. <sup>14</sup> (2020)	China	Ensaio clínico randomizado	44,7	SARS-CoV-2	RT-PCR	62	Department of Hubei Province
Borba et al. <sup>15</sup> (2020)	Brasil	Ensaio clínico randomizado	51,1	SARS-CoV-2	Casos clínico-epidemiológicos suspeitos (23,3%) e casos confirmados por RT-PCR (76,7%)	81	Público (Governo do Amazonas, Farmanguinhos-Fiocruz, Superintendência da Zona Franca de Manaus, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas, fundos do Senado Federal)
Tang et al. <sup>16</sup> (2020)	China	Ensaio clínico randomizado	46,0	SARS-CoV-2	RT-PCR	150	Projetos Emergentes de Ciência e Tecnologia Nacional, Fundação Nacional de Ciências Naturais da China e outros
Mahévas et al. <sup>17</sup> (2020)	França	Coorte retrospectiva	60,0	SARS-CoV-2	RT-PCR	198	Sem financiamento
Magagnoli et al. <sup>18</sup> (2020)	Estados Unidos	Coorte retrospectiva	70,0	SARS-CoV-2	RT-PCR	368	National Institutes of Health (USA) grants e DuPont Guerry, III, Professorship, and University of Virginia Strategic Investment Fund to JA
Gautret et al. <sup>19</sup> (2020)	França	Coorte prospectiva	51,2	SARS-CoV-2	RT-PCR	42	Público (governo francês)
Chorin et al. <sup>22</sup> (2020)	Estados Unidos	Série de casos	63,0	SARS-CoV-2	RT-PCR	84	Não declarado
Gautret et al. <sup>21</sup> (2020)	França	Série de casos	52,0	SARS-CoV-2	RT-PCR	80	Público (governo francês)
Molina et al. <sup>20</sup> (2020)	França	Série de casos	58,7	SARS-CoV-2	RT-PCR	11	Não declarado
<b>Antivirais e Antirretrovirais</b>							
Li et al. <sup>23</sup> (2020)	China	Ensaio clínico Randomizado	49,7	SARS-CoV-2	RT-PCR	86	Especialidade em Doenças Infecciosas da Chave Clínica de Especialidade de Alto Nível de Guangzhou
Young et al. <sup>25</sup> (2020)	Cingapura	Série de casos	47	SARS-CoV-2	PCR	18	Conselho Nacional de Pesquisa Médica de Cingapura

continua

**Quadro 1.** Principais características dos estudos incluídos na revisão (n = 36). (continuação)

Autor, ano de publicação	País	Delineamento do estudo	Idade (média dos anos)	Tipo de coronavírus	Diagnóstico	Tamanho da amostra	Fontes de financiamento
Cao et al. <sup>24</sup> (2020)	China	Ensaio clínico randomizado	58,0	SARS-CoV-2	Transcriptase reversa-reação em cadeia da polimerase (RT-PCR)	199	Não informado
<b>Imunomoduladores</b>							
Zhou et al. <sup>26</sup> (2020)	China	Coorte retrospectiva	48,0	SARS-CoV-2	RT-PCR	77	Sem financiamento
<b>Anticoagulante</b>							
Negri et al. <sup>27</sup> (2020)	Brasil	Série de casos	56,0	SARS-CoV-2	RT-PCR	27	Sem financiamento
Shi C et al. <sup>28</sup> (2020)	China	Coorte retrospectiva	69,0	SARS-CoV-2	RT-PCR	42	Fundação Nacional de Ciências Naturais da China
<b>Corticóide</b>							
Arabi et al. <sup>29</sup> (2018)	Arábia Saudita	Coorte retrospectiva	57,8 DP 17,2	MERS-CoV	RT-PCR	309	Não informado
Wang et al. <sup>30</sup> (2020)	China	Coorte retrospectiva	54,0 (IQR) 48-64	SARS-CoV-2	RT-PCR	46	Natural Science Foundation of China
Lu et al. <sup>31</sup> (2020)	China	Coorte retrospectiva	57,0	SARS-CoV-2	não relatado	244	Programa Nacional de P&D em Chaves da China
Auyeung et al. <sup>32</sup> (2005)	China	Coorte retrospectiva	47,7 DP 19,9	SARS-CoV	RT-PCR	78	Não informado
<b>Terapias combinadas</b>							
Morra et al. <sup>34</sup> (2018)	Arábia Saudita, França, Grécia e Catar	Revisão sistemática e metanálise com 16 estudos	57,6	MERS-CoV	RT-PCR PCR	116	Ministério da Educação, Cultura, Esportes, Ciência e Tecnologia do Japão
Al-Tawfiq e Memish <sup>61</sup> (2017)	Não definido	Revisão sistemática com 14 estudos	Não informado	MERS-CoV	RT-PCR PCR	128	Não informado
Momattin et al. <sup>62</sup> (2013)	Não definido	Revisão sistemática com 19 estudos	Não informado	SARS-CoV	RT-PCR PCR	1049	Não informado
Chiou et al. <sup>35</sup> (2005)	China	Coorte retrospectiva	38 DP 17,5	SARS-CoV	PCR	51	Conselho Nacional de Ciência de Taiwan Programa Nacional de Pesquisa SARS-CoV
Lau et al. <sup>63</sup> (2004)	China	Coorte prospectiva	42,5 DP 14,8	SARS-CoV	PCR	71	Não informado
Chen X et al. <sup>64</sup> (2020)	China	Coorte retrospectivo	48	SARS-CoV-2	RT-PCR	280	Fundação de Ciências Naturais da China

continua

**Quadro 1.** Principais características dos estudos incluídos na revisão (n = 36). (continuação)

<b>Autor, ano de publicação</b>	<b>País</b>	<b>Delineamento do estudo</b>	<b>Idade (média dos anos)</b>	<b>Tipo de coronavírus</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Tamanho da amostra</b>	<b>Fontes de financiamento</b>
Bian et al. <sup>33</sup> (2020)	China	Ensaio clínico	51	SARS-CoV-2	<i>De acordo com Diretrizes de diagnóstico e tratamento (Diagnosis and Treatment for 2019 Novel Coronavirus Disease)</i>	18	Projeto Nacional de Ciência e Tecnologia
Shi Q et al. <sup>65</sup> (2020)	China	Coorte retrospectivo	71	SARS-CoV-2	<i>World Health Organization interim guidance</i>	101	<i>National Natural Science</i>
Jiang et al. <sup>66</sup> (2020)	China	Coorte retrospectiva	45	SARS-CoV-2	<i>De acordo com Chinese management guideline (7th edition)</i>	55	<i>Wuxi Municipal Health Commission Major, Wuxi Science and Technology Bureau COVID-19 special project, Wuxi Science e Technology Bureau guiding plan</i>
Hu et al. <sup>67</sup> (2020)	China	Coorte retrospectiva	61	SARS-CoV-2	<i>De acordo com WHO interim guidance e guidelines of COVID-19 diagnosis and treatment trial 5th edition, by the National Health Commission of the People's Republic of China</i>	323	<i>Natural Science Foundation of Hubei Province e the Top Youth Talent Program in Hubei Province</i>
Duan et al. <sup>68</sup> (2020)	China	Série de casos	52,5	SARS-CoV-2	RT-PCR	10	Ministério de Ciência e Tecnologia da China
Chen H et al. <sup>69</sup> (2020)	China	Ensaio clínico	não relatado (mediana de 31 no grupo de intervenção e 44 no grupo controle)	SARS-CoV-2	RT-PCR	11	Financiamento parcial pelo <i>Science and Technology Bureau of Nanchang City Shanghai; Guangci Translational Medicine Development Foundation</i>
Tsui et al. <sup>70</sup> (2003)	China	Coorte retrospectiva	41 DP 14	SARS-CoV	RT-PCR	323	Não informado
Yan et al. <sup>36</sup> (2020)	China	Coorte retrospectiva	52	SARS-CoV-2	RT-PCR	120	Sem financiamento

continua

**Quadro 1.** Principais características dos estudos incluídos na revisão (n = 36). (continuação)

Autor, ano de publicação	País	Delineamento do estudo	Idade (média dos anos)	Tipo de coronavírus	Diagnóstico	Tamanho da amostra	Fontes de financiamento
Habib et al. <sup>71</sup> (2019)	Arábia Saudita	Coorte retrospectiva	60 desvio padrão (DP) 18,2	MERS-CoV	RT-PCR	63	Faculdades Sulaiman Al Rajhi da Arábia Saudita
Ho et al. <sup>72</sup> (2004)	China	Relato de casos	36,5	SARS-CoV	Não informado	7	Não informado

**Quadro 2.** Efeitos dos tratamentos medicamentosos contra infecção por coronavírus humano (n = 36).

Estudos (ano)	Intervenção	Comparador	Desfechos	Medida de efeito	Resultado
<b>Antimalárico</b>					
Chen J et al. <sup>13</sup> (2020)	A: hidroxicloroquina (HCQ) 400 miligramas (mg) por dia 5 dias (n=15)	B: placebo (n=15)	Tempo para melhora clínica	Mediana dos dias	A: 1 (0-3) <i>versus</i> B: 1 (0-2)
			Detecção de carga viral por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR)	% de negatificação	Após 7 dias: 86,7 <i>versus</i> 93,3 Após 14 dias: 100
			Progressão radiológica	% de doentes que melhoraram	A: 33,0 <i>versus</i> B: 46,7
			Eventos adversos	Número de eventos	A: 4 (2 diarreias, 1 piora do quadro clínico com descontinuidade do tratamento, 1 aumento transitório de aspartato) <i>versus</i> B: 3 (1 aumento da creatinina sérica, 1 anemia, 1 aumento transitório de aspartato aminotransferase)
Chen Z et al. <sup>14</sup> (2020)	A: HCQ (400 mg/dia por 5 dias (n=31)	B: tratamento padrão (oxigenoterapia, agentes antivirais, antibacterianos e imunoglobulina, com ou sem corticosteroides) (n=31)	Tempo para melhora clínica	Média de dias para normalização da temperatura corporal  Média de dias para melhora da tosse	A: 2,2 (desvio padrão 0,4) <i>versus</i> B: 3,2, p = 0,0008  A: 2 dias (DP 0,2) <i>versus</i> B: 3,1 dias, p = 0,0016
			Progressão radiológica por tomografia computadorizada (TC)	% de melhora da pneumonia	A: 80,6 <i>versus</i> B: 54,8, p=0,0476, teste chi <sup>2</sup>
			Eventos adversos	Número de eventos	A: 2 (1 rash cutâneo, 1 cefaleia)

continua

**Quadro 2.** Efeitos dos tratamentos medicamentosos contra infecção por coronavírus humano (n = 36). (continuação)

Estudos (ano)	Intervenção	Comparador	Desfechos	Medida de efeito	Resultado
Borba et al. <sup>15</sup> (2020)	A: cloroquina (CQ) em alta dosagem: 600mg/dia por 10 dias ou dose total 12gramas(g) (n=41)  B: CQ em baixa dosagem: 450 mg/5 dias, duas vezes ao dia apenas no primeiro dia ou dose total de 2,7g (n=40)	sem comparador	Mortalidade em 28 dias	Taxa de mortalidade	A: 13,5%; Intervalo de Confiança de 95%, IC95%: 6,9-23,0
			Eventos adversos	% de pacientes que apresentaram intervalo QT > 500ms	A: 11,1 <i>versus</i> B: 18,9
Tang et al. <sup>16</sup> (2020)	A: HCQ (200 mg/dia por três dias seguido de 800 mg/dia por 2 semanas para pacientes leves e 3 semanas graves (n = 75)	B: tratamento padrão (cuidado padrão para COVID-19, de acordo com Guia Nacional Chinês) (n=75)	Detecção de carga viral por RT-PCR	% de negatificação	A: 85,4 <i>versus</i> B: 81,3, p=0,341
			Tempo até a negatificação da carga viral (RT-PCR)	Mediana dos dias Risco relativo (RR)	A: 8 dias <i>versus</i> B: 7 dias 0,846; IC95% 0,58-1,23, p = 0,341
			Melhora clínica	Mediana dos dias Proporção de melhora	A: 19 dias <i>versus</i> B: 21 dias, p = 0,96 A: 59,9; IC95% 45,0-75,3 <i>versus</i> B: 66,6; IC95% 39,5-90,9
			Eventos adversos	% de pacientes	Qualquer evento adverso - A: 30,0 <i>versus</i> B: 8,8, p-valor: 0,001 Evento adverso mais frequente (diarreia): A: 10 <i>versus</i> B: 0 Evento adverso grave A: 2,6 <i>versus</i> B: 0
Mahévas et al. <sup>17</sup> (2020)	A: HCQ (600 mg/dia iniciada nas primeiras 48h de internação) (n=84)  B: HCQ + azitromicina (AZT) (n=17)  C: Sem exposição à HCQ (n=97)	sem comparador	Transferência para Unidade de Terapia Intensiva (UTI)	% de internação RR	A: 20,2 <i>versus</i> B: 22,1 0,91 (0,48-1,81)
			Mortalidade por todas as causas	% de mortes RR	A: 2,8 <i>versus</i> B: 4,6 R0,61; IC 95%: 0,13-2,90
			Progressão para síndrome respiratória aguda grave (SRAG)	% de pacientes RR	A: 9,5 Esses pacientes tiveram que fazer a descontinuação da HCQ RR=1,15; IC 95%: 0,66-2,01
Magagnoli et al. <sup>18</sup> (2020)	A: HCQ (n=97)  B: HCQ + AZT (n=113)  Sem HCQ (n=158)	sem comparador	Mortalidade	% de mortes RR ajustado	A: 27,8 <i>versus</i> B: 22,1 <i>versus</i> C: 11,4 A: 2,61; IC95% 1,10-6,17, P=0,03 <i>versus</i> B: 1,14; IC 95% 0,56-2,32, P=0,72
			Necessidade de ventilação mecânica	% de pacientes RR ajustado	A: 13,3 <i>versus</i> B: 6,9 <i>versus</i> C: 14,1 A: 1,43; IC 95% 0,53 - 3,79, P=0,48 <i>versus</i> B: 0,43; IC 95% 0,16 - 1,12; P=0,09

continua

**Quadro 2.** Efeitos dos tratamentos medicamentosos contra infecção por coronavírus humano (n = 36). (continuação)

Estudos (ano)	Intervenção	Comparador	Desfechos	Medida de efeito	Resultado
Gautret et al. <sup>19</sup> (2020)	A: HCQ (600 mg/dia por 10 dias) (n=20)  B: HCQ (600mg/dia por 10 dias) + AZT (500 mg/dia por 4 dias) (n=6)  C: Tratamento padrão (n=16)	sem comparador	Detecção de carga viral por RT-PCR	% de negatificação	Após 6 dias- A: 70,0 <i>versus</i> B: 12,5 Análise post-hoc: A: 100,0 <i>versus</i> B: 57,1 <i>versus</i> C: 12,5, p<0,001
Chorin et al. <sup>22</sup> (2020)	A: HCQ+AZT (n=84)	sem comparador	Eventos adversos	% de pacientes com alteração no prolongamento do intervalo QT	>400ms: 30 > 500 ms: 11
Gautret et al. <sup>21</sup> (2020)	A: HCQ (200mg/dia por 10 dias) + AZT (500mg/dia por 1 dia, depois 250 mg/dia por 4 dias)	sem comparador	Negatificação da carga viral por RT-PCR	% de negatificação	A: 83 no dia 7 e 93 no dia 8
			Duração da internação	Mediana de dias	A: 4,6
			Eventos adversos	% de eventos	A: 2,5náusea e vômito, 5 diarreias, 1,2 visão embaçada
Molina et al. <sup>20</sup> (2020)	A: HCQ (600 mg/dia por 10 dias) + AZT (500 mg/dia no dia 1 e 250 mg/dia nos dias 2 a 5)	sem comparador	Mortalidade	Número de mortes	A: 1
			Positividade da carga viral por RT-PCR	% de positividade	80,0; IC 95%: 49-94
<b>Antivirais e Antirretrovirais</b>					
Li et al. <sup>23</sup> (2020)	A: lopinavir (200 mg), impulsionado por ritonavir (50 mg) (administrado por via oral, duas vezes ao dia, 500 mg, cada vez por 7-14 dias) (n=34)  B: arbidol (100 mg) (administração oral, 200 mg três vezes ao dia por 7-14 dias) (n=35)	C: sem terapia antiviral (n=17)	Negatificação da carga viral por RT-PCR	% de negatificação	Após 7 dias: A: 35,3% <i>versus</i> B: 37,1% <i>versus</i> C: 41,2%, p=0,966  Após 14 dias: A: 85,3% <i>versus</i> B: 91,4% <i>versus</i> C: 76,5%, p=0,352
			Eventos adversos	Número de pacientes	A:12 (9 diarreias, 1 elevação alanina aminotransferasa, 2 perdas de apetite) <i>versus</i> B: 5 (3 diarreias, 2 náuseas)
Young et al. <sup>25</sup> (2020)	A: Lopinavir/ritonavir(n=5)	B: Sem lopinavir/ritonavir	Melhora clínica	Normalização da temperatura corporal em dias	A: 3 <i>versus</i> B: 3
				Tempo de uso da oxigenoterapia suplementar	A: -3 dias
				Necessidade de ventilação mecânica invasiva	A: 2
			Eventos adversos	Número de eventos	A: 4 (Náusea, vômito, diarreia, alterações hepáticas)

continua

**Quadro 2.** Efeitos dos tratamentos medicamentosos contra infecção por coronavírus humano (n = 36). (continuação)

Estudos (ano)	Intervenção	Comparador	Desfechos	Medida de efeito	Resultado
Cao et al. <sup>24</sup> (2020)	A: lopinavir-ritonavir 400 mg e 100 mg, por via oral, 2 vezes/dia associado ao tratamento padrão por 14 dias (n=99)	B: tratamento padrão (n=100)	Tempo para melhora clínica	Tempo de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (número de dias)	A: 6 versus 11
			Mortalidade	Taxa de mortalidade	19,2, IC95% 17,3% a 5,7%
			Eventos adversos	Número de eventos	A: 19 (Gastrointestinais, incluindo náusea, vômito e diarreia) B: 32 (Insuficiência respiratória, lesão renal aguda e infecção secundária)
<b>Imunomoduladores</b>					
Zhou et al. <sup>26</sup> (2020)	A: IFN- $\alpha$ 2b nebulizado (5mU, bid) n= 7  B: INF + arbidol (comprimido -200 mg, tid) n= 46  C: Arbidol n= 24	Sem comparador	Depuração viral	Mediana (intervalo interquartil)	A: 8,0 (5,5-15,5) versus B: 6,5 (3,0-10,0) versus C: 10,0 (4,5-19,5)
<b>Anticoagulante</b>					
Negri et al. <sup>27</sup> (2020)	A: Heparina 1 mg/kg a cada 24hs	sem comparador	Índice de oxigenação	Relação PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (desvio padrão)	A: 325 (80), p = 0,013
			Duração da internação	Média (desvio padrão)	A: 7,3 dias (4,0)
			Duração da ventilação mecânica	Média (desvio padrão)	A: 10,3 dias (1,5)

continua

Outra série de casos<sup>21</sup>, com 80 participantes, o resultado virológico negativo foi observado em 83% dos pacientes que usaram HCQ no dia 7 de acompanhamento, e em 93%, no dia 8. A taxa de mortalidade foi avaliada em duas coortes, em uma<sup>18</sup> foi pior no grupo tratado com HCQ e AZT e na outra<sup>17</sup>, não foram observadas diferenças entre os grupos. Em uma das séries de casos<sup>21</sup>, pacientes tiveram náusea, vômito, diarreia e visão embaçada. Em outras duas<sup>20,22</sup>, pacientes apresentaram prolongamento persistente do intervalo QT.

Um ECR<sup>15</sup> comparou o uso CQ administrado em diferentes dosagens. Os resultados preliminares sugerem que o esquema de doses elevadas

de CQ (12g administrado por 10 dias) não foi seguro. Os autores optaram por cancelar os testes quando perceberam que um quarto dos pacientes testados com alta dose de CQ apresentou persistência do prolongamento de QT acima de 500ms e maior letalidade.

#### Antivirais e Antirretrovirais

Foram incluídos dois ensaios clínicos<sup>23,24</sup> e uma série de casos<sup>25</sup> que relataram tratamentos com Lopinavir/ritonavir, o Arbidol (umifenovir) e o interferon- $\alpha$ 2b. A maioria dos estudos foi realizada na China (n = 2) e todos tiveram como alvo o SARS-CoV-2. Um dos estudos comparou

**Quadro 2.** Efeitos dos tratamentos medicamentosos contra infecção por coronavírus humano (n = 36). (continuação)

Estudos (ano)	Intervenção	Comparador	Desfechos	Medida de efeito	Resultado
Shi C et al. <sup>28</sup> (2020)	A: Heparina (n=21)	Sem heparina (n=21)	Duração da internação hospitalar	Média de dias (Intervalo interquartil)	A: - 29 dias (7,0-42,0) versus B: 27 dias (24,0-31,0)
			Clearance viral	Média de dias (Intervalo Interquartil); p valor	A:20;(11 -31) versus B:19;(12 - 30) P=0,46
			Parâmetros de coagulação	níveis de D-dimer;desvio padrão; p valor	A:(0,90±0,44,170 1,00±1,06, p=0,368) versus B:(3,75±4,04, 0,90±0,44, p=0,001)
			Níveis de proteína C reativa	Níveis de CRP;desvio padrão; p valor	B:22,62±23,79, -20,23±33,91, p=0,660
			Níveis de citocinas inflamatórias(IL6)	Níveis de citocinas; desvio padrão; p valor	A:47,47±58,86, 198 15,76±25,71, p=0,006) versus B:-32,46±65,97,200 14,96±151,09, p=0,031.
			Níveis de linfócitos	Níveis de linfócitos;desvio padrão;p valor	A: 18,84±8,24, 29,94±7,92, p=0,00048 versus B:11,10±9,50, 3,08±9,66, p=0,011
<b>Corticóide</b>					
Arabi et al. <sup>29</sup> (2018)	A: Corticosteroides (n=151)	B: Sem corticosteroides (n=158)	Mortalidade	Taxa de mortalidade	A: 74,2% B: 57,6% P= 0,002
			Necessidade de ventilação mecânica invasiva	% de dias	A: 93,4 versus B: 76,6
Wang et al. <sup>30</sup> (2020)	A: Metilprednisolona, 1mg/quilograma(kg) por 5 a 7 dias (n=26)	Sem metilprednisolona	Melhora dos sintomas	Média de dias e desvio padrão	Normalização da temperatura corporal A: 2,06 (0,28) versus B: 5,29 (0,70), p = 0,010 Necessidade de oxigenoterapia suplementar maior no grupo sem metilprednisolona A: 8,2 (7,0) versus B: 13,5 (10,3), p <0,001

continua

o uso de lopinavir (associado com ritonavir) com arbidol (umifenovir) e tratamento padrão sem os antivirais<sup>23</sup>. A taxa de negatificação da carga viral do SARS-CoV-2 após 7 dias foi de 35,3% para o grupo que tomou lopinavir/ritonavir, 37,1% do grupo que recebeu arbidol e 41,2% para o grupo

que não recebeu terapia antiviral<sup>23</sup>. Pacientes que receberam lopinavir/ritonavir associado ao tratamento padrão apresentaram um número menor de dias de internação (6 dias) do que o grupo que recebeu apenas o tratamento padrão (11 dias)<sup>24</sup>. Os eventos adversos também foram menores en-

**Quadro 2.** Efeitos dos tratamentos medicamentosos contra infecção por coronavírus humano (n = 36). (continuação)

Estudos (ano)	Intervenção	Comparador	Desfechos	Medida de efeito	Resultado
Lu et al. <sup>31</sup> (2020)	A: Corticosteroides (n= 31)  corticosteróides n= 151 (hidrocortisona: 100-800mg / d) 8 (4-12) dias (metilprednisolona, dexametasona e hidrocortisona) + oseltamivir, arbidol, lopinavir / ritonavir, ganciclovir, interferon- $\alpha$ )	B: sem corticosteroides (n= 31)  sem corticosteróides n= 93 + oseltamivir, arbidol, lopinavir / ritonavir, ganciclovir, interferon- $\alpha$ )	Mortalidade em 28 dias	Taxa de mortalidade  OR; IC 95%; p valor	A: 39% versus B: 16%, P = 0,09  OR : 1,05; (-1,92-2,01); p valor = > 0,3
Auyeung et al. <sup>32</sup> (2005)	Corticoesteróides	Sem corticoesteróides	Mortalidade em 28 dias	Odds Ratio	20,7 (1,3 – 338) – para admissão em UTI* ou óbito
<b>Terapias combinadas</b>					
Morra et al. <sup>34</sup> (2018)	A: INF alpha-2a, alpha-2b ou beta-1a + ribavarina (n= 68)	B: Medida suporte (n= 48)	Mortalidade em 28 dias	Taxa de mortalidade	71% (61,8% - 79,5%) *Sobrevida, dias (IC95%) A: 21.3 (14.1 28.5) B: 21.4 (12.4 30.4)
			Necessidade de ventilação mecânica invasiva	%	A: 76,0 versus B: 90,0
			Eventos adversos	Número de eventos	A: 3 (Elevação das enzimas pancreáticas, hemólise)
Al-Tawfiq e Memish <sup>61</sup> (2017)	A: ribavarina + IFN alfa2a B: ribavarina + IFN beta1a	Vários comparadores	Mortalidade em 28 dias	Taxa de mortalidade	A: 85% B: 64%
Momattin et al. <sup>62</sup> (2013)	Ribavirina, lopinavir/ritonavir, plasma convalescente, INF alfa, corticoesteróides	Vários comparadores	Mortalidade em 28 dias	Taxa de mortalidade	4% (Lopinavir/ritonavir)  Entre 6,5% a 12,7% (ribavirina) 12,5% (plasma convalescente) 23,8% (corticoesteróide) 7,7% (corticosteroides) 0% (INFalfa-1)
			Taxa de admissão na UTI	%	% a 20% (ribavirina) 23,1% (corticoesteróides) 11,1% (INF alfa)

continua

tre o grupo que recebeu a intervenção (19 eventos no grupo intervenção *versus* 32 eventos no grupo controle)<sup>24</sup>.

### Imunomoduladores

Em uma coorte retrospectiva<sup>26</sup> realizada na China, a depuração viral levou cerca de 8 dias

**Quadro 2.** Efeitos dos tratamentos medicamentosos contra infecção por coronavírus humano (n = 36). (continuação)

Estudos (ano)	Intervenção	Comparador	Desfechos	Medida de efeito	Resultado
Chiou et al. <sup>35</sup> (2005)	Ribavirina oral associado à metilprednisolona, seguido por prednisolona oral, metilprednisolona de pulso, oxigenioterapia por cânula nasal, máscara não respiratória ou ventilação mecânica (n=44)	Tratamento sem ribavirina (n=7)	Mortalidade em 28 dia	Taxa de mortalidade	A: 29% B: 13%
			Absorção de infiltrações na imagem de tórax	%	A: 71 versus B: 67, p=0,05)
			Nível de hemoglobina (% de redução)	%	A: 73 versus B: 14, p=0,006
Lau et al. <sup>63</sup> (2004)	Ribavirina (3,3 mg/kg de peso corporal) por via intravenosa  Corticosteróides (metilprednisolona 0,3 mg/kg por 10 dias, prednisolona por via oral a 1 mg/kg (n=71) +	Sem comparador	Mortalidade em 28 dias	Taxa de mortalidade	3,4%
			Tempo para estabilização clínica	Média	8 dias
			Eventos adversos	% de eventos	Hiperglicemia (58%), pneumotórax (13%), manifestações psiquiátricas (7%), pneumonia associada à ventilação mecânica (2%)
Chen X et al. <sup>64</sup> (2020)	Cuidados na unidade de terapia intensiva Oxigenoterapia Ventilação mecânica Antibióticos Ribavirin Chloroquina Corticosteróide Imunoglobulina Oseltamivir lopinavir/ritonavir Arbidol  (n = 185; clearance viral ≤14 dias)	Cuidados na unidade de terapia intensiva Oxigenoterapia Ventilação mecânica Antibióticos Ribavirin Chloroquina Corticosteróide Imunoglobulina Oseltamivir lopinavir/ritonavir,Arbidol  (n = 95 clearance viral >14 dias)	alta hospitalar com cura	Número de casos	A:183 versus B:91
			permanência hospitalar	Número de casos	A:0 versus B:3
			Morte	Número de casos	A:1 versus B:0
			permanência hospitalar em dias	Número de dias; IQR;p valor	A:17(12-23) versus B:21 (15 -28) P valor = <0,000
			tempo de admissão hospitalar até clearance viral em dias	Número de dias; IQR;p valor	A: 5 (3 -8) versus B:14 (9 -19) p valor = <0,0001

continua

(IQR: 5,5 - 15,5) entre o grupo que recebeu interferon- $\alpha$ 2b nebulizado e 6,5 dias (IQR: 3,0 - 10,0) para o grupo que recebeu interferon associado com arbidol<sup>26</sup>. O grupo que recebeu apenas arbidol levou cerca de 10 dias (IQR: 4,5 - 19,5) para depuração viral<sup>26</sup>.

### Anticoagulantes

Negri et al.<sup>27</sup> avaliaram o uso de heparina para o tratamento de COVID-19 em um hospital em São Paulo, Brasil. Foi avaliado o índice de oxigenação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> antes e depois de 72 horas de tratamento, além da duração da internação e da ventilação mecânica. A relação de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> melhorou, de 254 a 325 (p = 0,013), a média de

**Quadro 2.** Efeitos dos tratamentos medicamentosos contra infecção por coronavírus humano (n = 36). (continuação)

Estudos (ano)	Intervenção	Comparador	Desfechos	Medida de efeito	Resultado
Bian et al. <sup>33</sup> (2020)	Meplazumab (10 mg no 1º, 2º e 5º dia via infusão intravenosa dentro de 60 a 90 minutos) + Lopinavir/ritonavir Interferon $\alpha$ -2b Glicocorticoide Antibiótico (n=17)	Lopinavir/ritonavir Interferon $\alpha$ -2b Glicocorticoide Antibiótico (n=11)	Alta hospitalar (28º dia)	número de casos;p valor	A:16 versus B:9 P=0,006,
			melhorar das radiografias do tórax (7º,14º e 21º dia após o tratamento)	p valor	p=0,010; 0,006;0,037
			Clearance viral	mediana de dias;IQR HR; P valor	A:3(1,5 - 4,5) versus A:0,37 (0,155 - 0,833); p valor 0,014
			aumento da concentração da proteína C reativa em 28 dias (preditor da gravidade de COVID-19,normal <5mg/L)	Número de casos; p valor	A:14;p valor = <0,05
			elevação de ALT e AST	Número de casos	A:2 B:2
Shi Q et al. <sup>65</sup> (2020)	Antivirais Antibióticos Glicocorticoide Imunoglobulina Inalação de oxigênio de alto fluxo Ventilação mecânica não invasiva Ventilação mecânica invasiva terapia de substituição renal contínua (n=101)	Sem comparador	mortalidade até 3 dias	Número de casos	48
			Mortalidade depois de 3 dias	Número de casos	53

continua

dias de internação foi de 7,3 e a média da duração de ventilação mecânica foi de 10,3<sup>27</sup>. Outro estudo<sup>28</sup> que avaliou o uso de heparina no tratamento de COVID-19, por meio de desfechos de negatização viral, parâmetros de coagulação, concentração de proteína C reativa e concentração de citocinas inflamatórias, número de linfócitos antes e depois do tratamento. Não houve diferença significativa entre os dois grupos, com exceção de aumento de IL-6 e aumento de linfócitos no grupo de intervenção. Os autores apontaram que a heparina melhora a disfunção de coagulação, tem efeitos anti-inflamatórios e pode ser utilizada como tratamento para COVID-19<sup>28</sup>.

### Corticoides

Quatro coortes retrospectivas<sup>29-32</sup> relataram terapias com corticosteróides. Duas foram realizadas na China, com foco no coronavírus SARS-CoV-2<sup>30,31</sup>. O tempo para melhora dos sintomas foi avaliado e foi menor no grupo que recebeu metilprednisolona (2,06 dias) do que no grupo que não recebeu o tratamento (5,29 dias)<sup>30</sup>. Um estudo mostrou uma taxa de mortalidade maior para pacientes com COVID-19 que receberam corticosteróides (39%) do que no grupo de pacientes que não receberam (16%; p = 0,09)<sup>31</sup>. Em pacientes com MERS-CoV, a taxa de mortalidade

**Quadro 2.** Efeitos dos tratamentos medicamentosos contra infecção por coronavírus humano (n = 36). (continuação)

Estudos (ano)	Intervenção	Comparador	Desfechos	Medida de efeito	Resultado
Jiang et al. <sup>66</sup> (2020)	Antiviral: Interferon $\alpha$	Antiviral: Interferon $\alpha$	Lesão hepática	Número de casos;p valor	A:12 (25,5%) versus B:4 (50%) P=0,0323
	Lopinavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavir	Síndrome respiratória aguda	Número de casos;p valor	A:2 (4,3%) versus B:2 (25%) p valor= 0,073
	Arbidol	Arbidol	Parada respiratória	Número de casos;p valor	A:2(4,3%) versus B:8 (100%) P valor=<0,00
	Chloroquina	Chloroquina	Infecção secundária	Número de casos;p valor	A:2(4,3%) versus B:2(25%) p valor = 0,176
	Antibiótico	Antibiótico			
	Antifúngico	Antifúngico	Lesão renal aguda	Número de casos; p valor	A:1(2,1%) versus B:2 (25%) p valor = 0,073
	Corticosteróide	Corticosteróide			
	Imunoglobulina	Imunoglobulina			
	Timosina	Timosina			
	Probióticos	Probióticos			
Heparina de baixo peso molecular	Heparina de baixo peso molecular				
Cânula de oxigênio de alto fluxo	Cânula de oxigênio de alto fluxo				
Ventilação mecânica	Ventilação mecânica				
Transfusão de plasma convalescente	Transfusão de plasma convalescente				
oxigenação de membrana extracorpórea	oxigenação de membrana extracorpórea				
transplante de pulmão	transplante de pulmão				
n=47; casos não graves)	(n=8; casos graves)				
Hu et al. <sup>67</sup> (2020)	Antivirais: Oseltamivir	Antivirais: Oseltamivir	Choque	Número de eventos;p valor	A:8 versus B:35 p valor = <0,001
	Ganciclovir	Ganciclovir	Lesão aguda cardíaca	Número de eventos;p valor	A:3 versus B:21 p valor = <0,001
	Arbidol	Arbidol	Arritmia	Número de eventos;p valor	A:51 versus B:47 p valor = <0,001
	Kaletra	Kaletra	Síndrome respiratória aguda grave	Número de eventos;p valor	A:56 versus B:44 p valor = <0,001
	Interferon - $\alpha$	Interferon - $\alpha$	Lesão renal aguda	Número de eventos;p valor	A:3 versus B:14 p valor = <0,001
	Antibióticos: moxifloxacina	Antibióticos: moxifloxacina	Lesão pulmonar aguda	Número de eventos;p valor	A:56 versus B:44 p valor = <0,001
	Corticosteróide/ glicocorticoide	Corticosteróide/ glicocorticoide	choque séptico	Número de eventos;p valor	A:0 versus B:19 p valor = <0,001
	Substituição renal contínua	Substituição renal contínua	Infecção secundária	Número de eventos;p valor	A:0 versus B:9 p valor = <0,001
	Terapia alternativa: Ventilação não invasiva	Terapia alternativa: Ventilação não invasiva			
Ventilação invasiva	Ventilação invasiva				
(n=260; desfecho clínico favorável )	(n=63; desfecho clínico não favorável)				

continua

**Quadro 2.** Efeitos dos tratamentos medicamentosos contra infecção por coronavírus humano (n = 36). (continuação)

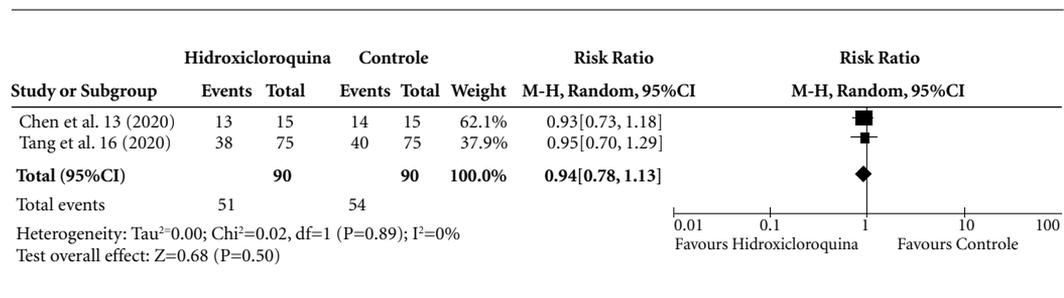
Estudos (ano)	Intervenção	Comparador	Desfechos	Medida de efeito	Resultado
Duan et al. <sup>68</sup> (2020)	Plasma convalescente 200ml + ribavirin 0,5g, arbidol 0,2g, remdesivir 0,2g, interferon- $\alpha$ 500MIU, oseltamivir, peramivir (n=10)	Ribavirin Arbidol Remdesivir interferon- $\alpha$ cefoperazone moxifloxacino  Metilprednisolona (n=10)  **Resultados do grupo controle não foram apresentados nos estudo	Título de anticorpos neutralizantes após o tratamento com PC	Títulos; Número de casos	A:1:640;10
			Melhora dos sintomas clínicas; febre, tosse, falta de ar, dor no peito	média de dias	A:3
			Melhora dos sintomas das radiografias de tórax	média de dias	A:7
			Clearance viral	número de casos	A:10
			Efeitos adversos manchas vermelhas na face	Número de casos	A:2
Chen H et al. <sup>69</sup> (2020)	Danoprevir 100 mg duas vezes por dia + ritonavir 100 mg duas vezes por dia com ou sem nebulização de interferon 5 uM, 4 a 12 dias  (n=9, que já tinham recebido antivirais)	Danoprevir  Ritonavir  Nebulização com interferon  (n=2, recém diagnosticado e não ter recebido antiviral)	Alta hospitalar	número de casos; número de dias	A:9;4 a 12 versus A:2;4 a 12
			temperatura corporal normal por pelo menos 3 dias	número de casos; número de dias	A:9;4 a 12 versus A:2;4 a 12
			Recuperação significativa dos sintomas respiratório	número de casos; número de dias	A:9;4 a 12 versus A:2;4 a 12
			melhora das imagens do tórax	número de casos; número de dias	A:9;4 a 12 versus A:2;4 a 12
			dois testes negativos consecutivos de RT-PCR	número de casos; número de dias	A:9;4 a 12 versus A:2;4 a 12
			tempo de internação hospitalar	mediana de dias; número de dias	A:20( 7 -22) versus B: 9,7
Tsui et al. <sup>70</sup> (2003)	Antibióticos (levofloxacino, amoxicilina/ clavulanato) + combinação de ribavarina e esteroides (n=323)	Sem comparador	Mortalidade	Taxa de mortalidade	7,9% (5 - 10,8%)
		Sem lopinavir/ Ritonavir  Corticosteróide Antibióticos Oxigenoterapia com cânula nasal Ventilação mecânica não invasiva Ventilação mecânica invasiva  (n=42)	Necessidade de ventilação mecânica invasiva	%	13%

continua

**Quadro 2.** Efeitos dos tratamentos medicamentosos contra infecção por coronavírus humano (n = 36). (continuação)

Estudos (ano)	Intervenção	Comparador	Desfechos	Medida de efeito	Resultado
Yan et al. <sup>36</sup> (2020)	Lopinavir/Ritonavir (400 mg e 100 mg, via oral, duas vezes por dia) + Corticosteróide Antibióticos Oxigenoterapia com cânula nasal Ventilação mecânica não invasiva Ventilação mecânica invasiva (n=78)		Sem lopinavir/ Ritonavir	Dias de tratamento mediana de dias;IQR	A:22 (18-29) versus B:28,5 (19,5 - 38)
			Corticosteróide Antibióticos Oxigenoterapia com cânula nasal	Clearance viral mediana de dias;IQR	A:22 (18-29) versus B:28,5 (19,5 - 38)
			Ventilação mecânica não invasiva Ventilação mecânica invasiva (n=42)	Permanência hospitalar mediana de dias;IQR	A:23 (19-27) versus B:18,5 (13 -22,5)
Habib et al. <sup>71</sup> (2019)	A: Ribavirina + interferon (IFN) (n=63)	Sem comparador	Mortalidade	Taxa de mortalidade	A: 22,9%
Ho et al. <sup>72</sup> (2004)	Pentaglobina pós tratamento com corticoesteróides e ribavirina	Sem comparador	Absorção de infiltrações na imagem de tórax Melhora entre dias 1, 5 e 7	Mediana e IQR	5 litros (L); 8–12 L (dia 1) 7,5L; 5–9.5 L(dia 5) 6L; 2.5–8 L (dia 7)
			Necessidade de oxigênio	Mediana e IQR	Melhora entre dias 1, 6 e 7 2,5 L/min*; 2–4 L/min (dia 1) 1 L/min; 0–2.8 L/min (dia 6) 0,5 L/min; 0–2.8 L/min (dia 7)

CK: creatina fosfoquinase; CQ: cloroquina; DP: desvio padrão; HCQ: hidroxicloroquina; OR: Odds Ratio; PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>: Índice de Oxigenação; NA: não se aplica; IQR: intervalo interquartil; TC: tomografia computadorizada; UTI: Unidade de terapia Intensiva.

**Figura 2.** Negativação da carga viral por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) após sete dias de tratamento com hidroxicloroquina.

(74,2% versus 57,6%) e a necessidade de ventilação mecânica invasiva (93,4% versus 76,6%) foram maiores no grupo que recebeu corticosteróides do que no grupo controle<sup>29</sup>. Pacientes com SARS-CoV que receberam corticosteróides tiveram uma chance 20,7 vezes maior (OR = 20,7; IC 95%: 1,3 - 338) de serem admitidos em UTI ou de irem a óbito do que os pacientes que não receberam corticosteróides<sup>32</sup>.

### Terapias combinadas

Bian et al.<sup>33</sup> avaliaram a eficácia de meplazumab, um anticorpo anti CD147, como terapia complementar em pacientes com COVID-19 na China. Outros tratamentos associados foram antirretrovirais (lopinavir/ritonavir); imunomodulador (interferon  $\alpha$ -2b recombinante), glicocorticoide e antibiótico (não especificados). O grupo controle não recebeu meplazumab. No grupo de intervenção, 94% dos pacientes ( $p = 0,006$ ) tiveram alta hospitalar, a mediana para negatificação da carga viral foi de três dias e ocorreu aumento da proteína C reativa em 82,4% dos casos. Os efeitos adversos relatados foram apenas 2 casos que tiveram elevação de aspartato aminotransferase (ALT) e alanina aminotransferase (AST), sendo que a condição foi revertida após 7 dias. Os pesquisadores relataram que esse aumento de transaminases não foi associado ao uso de meplazumab, pois o mesmo efeito foi observado no grupo controle<sup>33</sup>.

Em outro estudo<sup>31</sup>, o tratamento com corticosteróides (metilprednisolona, dexametasona e hidrocortisona) associado com antivirais (oseltamivir, arbidol, ganciclovir, interferon- $\alpha$ ) e antirretrovirais (lopinavir/ritonavir) foi avaliado em comparação com um grupo que recebeu o mesmo tratamento menos corticosteróides. No desfecho de mortalidade após 28 dias de internação hospitalar, não houve diferença entre os grupos (OR ajustado = 1,05; IC95%: -1,92 a 2,01,  $p > 0,3$ )<sup>31</sup>.

Em outro estudo<sup>34</sup>, foi avaliado o tratamento com interferon associado com ribavirina, em comparação com o uso de medida suporte para o tratamento de MERS. Houve necessidade de ventilação mecânica em 76% dos pacientes no grupo de intervenção comparado com 90% no grupo de controle. Os efeitos adversos relatados no grupo de intervenção foram elevação das enzimas pancreáticas e hemólise, presentes em 3 pacientes<sup>34</sup>.

Chiou et al.<sup>35</sup> avaliaram o tratamento com antiviral (ribavirina) associado com corticoides

(metilprednisolona, prednisona) para o tratamento de COVID-19 comparado com tratamento sem ribavirina. Foi relatado melhora das infiltrações na imagem de tórax de 71% dos pacientes que receberam ribavirina comparado com o grupo controle (67%,  $p = 0,05$ )<sup>35</sup>.

Outro estudo<sup>36</sup> comparou o uso de antirretrovirais (lopinavir/ritonavir), corticosteróide, antibióticos e tratamento suporte em comparação com um tratamento semelhante, mas sem lopinavir/ritonavir. O tempo até o clearance viral teve mediana de 22 dias comparado com 28,5 no grupo controle. Ademais, a mediana de permanência hospitalar foi de 23 dias comparado com 18,5 no grupo controle<sup>36</sup>.

### Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos incluídos, de maneira geral, foi avaliada como moderada. Os ensaios clínicos randomizados incluídos apresentaram como principais limitações a falta de sigilo de alocação, de cegamento e um tamanho amostral menor que 100 participantes. As principais limitações observadas nas revisões sistemáticas estavam relacionadas à clareza dos autores quanto ao processo de avaliação de risco de viés dos estudos incluídos, falta de descrição dos critérios de elegibilidade e discussão sobre a heterogeneidade nos achados. Os estudos de coorte incluídos não foram claros quanto às informações acerca do controle de variáveis confundidoras, tempo de seguimento e critérios de elegibilidade de pacientes, além da falta de grupos comparáveis. Séries de casos não descreveram adequadamente critérios de elegibilidade de pacientes, bem como as características demográficas e dados clínicos. Nenhum estudo foi excluído pela qualidade metodológica. A avaliação crítica da qualidade individual de cada estudo encontra-se nos Quadros 3 a 6.

### Discussão

Esta revisão identificou 3 revisões sistemáticas, 8 ensaios clínicos randomizados, 18 coortes e 7 séries de casos, avaliando diferentes alternativas medicamentosas para coronavírus humano, os quais relataram mortalidade em 14 dias, progressão das lesões pulmonares na tomografia computadorizada, melhora clínica, ausência da detecção viral no RT-PCR e eventos adversos. Dentre os tratamentos mais estudados estão antivirais e antimaláricos.

**Quadro 3.** Avaliação da qualidade metodológica dos estudos de coortes incluídas (n = 18).

Autor, ano de publicação	Itens											#sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Wang et al. <sup>30</sup> (2020)	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N	S	8/11
Habib et al. <sup>71</sup> (2019)	N	S	S	S	S	S	S	S	NC	N	S	8/11
Arabi et al. <sup>29</sup> (2018)	S	S	S	S	S	S	S	S	NC	S	S	10/11
Auyeung et al. <sup>32</sup> (2005)	NC	S	S	S	S	S	S	NC	NC	NC	S	7/11
Chiou et al. <sup>35</sup> (2005)	N	S	S	NC	N	S	S	S	S	NC	S	7/11
Lau et al. <sup>63</sup> (2004)	NC	S	S	N	N	S	S	S	N	N	S	6/11
Tsui et al. <sup>70</sup> (2003)	S	NC	NC	S	S	S	S	S	S	N	S	8/11
Gautret et al. <sup>19</sup> (2020)	N	NC	N	N	N	S	S	NC	S	NC	S	4/11
Shi Q et al. <sup>65</sup> (2020)	S	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	9/11
Zhou et al. <sup>26</sup> (2020)	S	N	N	N	N	S	S	S	S	N	S	9/11
Mahévas et al. <sup>17</sup> (2020)	N	S	S	N	N	S	S	S	S	NC	S	7/11
Magagnoli et al. <sup>18</sup> (2020)	N	S	S	S	S	S	S	N	S	NC	S	8/11
Lu et al. <sup>31</sup> (2020)	S	S	S	S	N	S	S	N	N	N	S	7/11
Yan et al. <sup>36</sup> (2020)	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S	S	9/11
Chen X et al. <sup>64</sup> (2020)	S	S	S	NC	S	S	S	S	S	NC	S	9/11
Jiang et al. <sup>66</sup> (2020)	S	S	S	N	N	S	S	S	S	NC	S	8/11
Hu et al. <sup>67</sup> (2020)	S	S	S	N	N	S	S	S	S	NC	S	8/11
Shi C et al. <sup>28</sup> (2020)	S	S	S	N	N	S	S	S	S	NA	S	8/11

S: sim; N: não; NC: não claro; #Sim: número de sim; Itens: 1. Os dois grupos foram semelhantes e recrutados na mesma população? 2. As exposições foram medidas de maneira semelhante para atribuir pessoas para grupos expostos e não expostos? 3. A exposição foi medida de maneira válida e confiável? 4. Foram identificados fatores de confusão? 5. As estratégias para lidar com fatores de confusão foram declaradas? 6. Os participantes estavam livres do resultado no início do estudo (ou no momento da exposição)? 7. Os resultados foram medidos de maneira válida e confiável? 8. O tempo de acompanhamento foi relatado e suficiente para ser longo o suficiente para que os resultados ocorram? 9. O acompanhamento foi completo e, se não, os motivos da perda foram descritos e explorados? 10. Foram utilizadas estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto? 11. A análise estatística apropriada foi usada?

**Quadro 4.** Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas (n = 3).

Autor, ano de publicação	AMSTAR itens																Confiança geral nos resultados
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Morra et al. <sup>34</sup> (2018)	S	S	N	S	S	S	N	S	S	S	S	N	N	N	N	N	Baixa
Al-Tawfiq e Memish <sup>61</sup> (2017)	S	S	N	S	S	N	N	N	N	S	NA	NA	N	N	N	S	Criticamente baixa
Momattin et al. <sup>62</sup> (2013)	S	S	N	N	S	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N	S	Criticamente baixa

N: não; NA: não se aplica; S: sim; #Sim: número de sim; Itens da AMSTAR: 1. As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO? 2. O relatório de revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da revisão e justificou algum desvio significativo do protocolo? 3. Os autores da revisão explicaram sua seleção de delineamentos de estudos para inclusão na revisão? 4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de busca na literatura? 5. Os autores da revisão selecionaram o estudo no mínimo em duplas independentes? 6. Os autores da revisão realizaram extração de dados duplicados? 7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões? 8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados? 9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão? 10. Os autores da revisão relataram fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão? 11. Se uma metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinar estatisticamente os resultados? 12. Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise? 13. Os autores da revisão explicaram o risco de viés nos estudos primários ao discutir os resultados da revisão? 14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discutiram alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão? 15. Se eles realizaram uma síntese quantitativa, os autores da revisão conduziram uma investigação adequada do viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? 16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses?

**Quadro 5.** Avaliação da qualidade metodológica das séries de casos incluídas (n = 7).

Autor, ano de publicação	Itens										#Sim
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Chorin et al. <sup>22</sup> (2020)	N	S	I	S	S	N	S	I	N	S	5/10
Molina et al. <sup>20</sup> (2020)	N	N	I	S	I	N	S	N	N	S	3/10
Gautret et al. <sup>21</sup> (2020)	S	S	S	S	S	N	S	I	N	S	7/10
Young et al. <sup>25</sup> (2020)	S	S	S	N	S	N	S	S	S	NA	7/10
Ho et al. <sup>72</sup> (2004)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10/10
Negri et al. <sup>27</sup> (2020)	S	N	S	N	S	N	S	S	S	NA	6/10
Duan et al. <sup>68</sup> (2020)	S	S	S	NC	NC	S	S	S	S	S	8/10

N: não; S: sim; NA: não se aplica; #Sim: número de sim; Itens: 1. Houve critérios de inclusão claramente definidos? 2. A condição foi mensurada de forma padronizada e confiável para todos os participantes? 3. Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição nos participantes incluídos? 4. A série de casos teve inclusão consecutiva de participantes? 5. A série de casos teve inclusão completa dos participantes? 6. Houve relato claro das características demográficas dos participantes? 7. Houve relato claro das informações clínicas dos participantes? 8. Os desfechos ou resultados de acompanhamento foram claramente relatados? 9. Houve relato claro das informações demográficas dos locais ou clínicas? 10. Houve análise estatística apropriada?

**Quadro 6.** Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos (n = 8).

Estudo	Randomização	Sigilo de alocação	Cegamento	Desfechos incompletos	Relato seletivo	Outras fontes de viés
Borba et al. <sup>15</sup> (2020)	+	+	-	?	+	+
Tang et al. <sup>16</sup> (2020)	+	-	-	+	+	-
Li et al. <sup>23</sup> (2020)	?	+	+	+	-	+
Chen J et al. <sup>13</sup> (2020)	-	-	-	+	+	-
Chen Z et al. <sup>14</sup> (2020)	+	?	?	+	-	+
Cao et al. <sup>24</sup> (2020)	+	?	?	+	-	+
Chen H et al. <sup>69</sup> (2020)	-	-	-	+	+	-
Bian et al. <sup>33</sup> (2020)	-	-	-	+	+	-

+: baixo risco de vies; -: alto risco de viés; ?: risco incerto.

Durante epidemias, quando não existem tratamentos clinicamente comprovados, a tendência é usar medicamentos baseados na atividade *in vitro* ou em estudos observacionais. Contudo, medicamentos que foram considerados eficazes com base em estudos *in vitro* e estudos observacionais para outras doenças foram posteriormente comprovados como ineficazes em ensaios clínicos<sup>37</sup>.

A CQ e HCQ demonstraram efeitos inibidores *in vitro* nas infecções por coronavírus<sup>38,39</sup>. Como um agente antimalárico e anti-autoimune conhecido, a HCQ parece bloquear a infecção pelo vírus SARS-CoV, aumentando o pH endossômico necessário para a fusão da membrana entre o vírus e a célula hospedeira<sup>40,41</sup>.

Além disso, demonstrou inibir especificamente a replicação do SARS-CoV-2 por interferência na glicosilação da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2)<sup>42</sup>. Testes *in vitro* revelaram sua capacidade de reduzir efetivamente o número de cópias virais de SARS-CoV-2<sup>43</sup>.

Considerando os baixos custos da CQ, bom perfil de segurança, atividade *in vitro* contra outros vírus<sup>44,45</sup>, cadeia de suprimentos preexistente com potencial para produção aumentada pública e privada, e conhecimento sobre especificidade e gerenciamento de efeitos colaterais acumulados de uso na malária, alguns países recomendaram o uso da CQ no tratamento de COVID-19. Na China, a CQ foi adicionada na diretriz para a prevenção, controle, diagnóstico e gerenciamento da

COVID-19 em 18 de fevereiro de 2020<sup>46</sup>. Nos Estados Unidos, a *Food and Drug Administration* emitiu uma autorização de uso emergencial da CQ/HCQ para tratar esta doença em 28 de março de 2020<sup>47</sup>. A agência europeia de medicamentos alegou que os dois medicamentos devem ser usados em ensaios clínicos ou programas nacionais de uso emergencial para o tratamento de COVID-19 em 1 de abril de 2020<sup>48</sup>.

Ensaios clínicos estão em andamento em vários países para avaliar o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina para COVID-19. As melhores evidências disponíveis, até abril de 2020, falharam em demonstrar ou excluir um efeito benéfico da CQ ou HCQ nas infecções por coronavírus humanos ou na negatificação viral por RT-PCR<sup>13-19,22</sup>. Além disso, os resultados apresentados são limitados e devem ser interpretados com cautela, uma vez que os desfechos importantes para os pacientes (por exemplo, mortalidade, taxa de progressão da síndrome respiratória aguda grave e necessidade de ventilação mecânica) não estavam relatados na maioria das publicações.

Pacientes vem recebendo terapias de uso off-label e compassivo<sup>37</sup>, e a associação Lopinavir e Ritonavir teve destaque entre os tratamentos testados para COVID-19<sup>49</sup>. Esses medicamentos são utilizados de forma associada para aumentar a meia-vida plasmática através da inibição do citocromo P450<sup>24</sup>. Existe a hipótese de que lopinavir/ritonavir inibem a protease de forma semelhante a 3-quimotripsina da SARS e MERS e parecem estar associados a melhores resultados clínicos em pacientes com SARS<sup>50</sup>. Este inibidor, que foi usado principalmente para a infecção pelo HIV, tem atividade *in vitro* contra o SARS-CoV<sup>51</sup> e parece ter alguma atividade contra o MERS-CoV em estudos com animais<sup>52</sup>. Para SARS-CoV-2, as evidências do uso de Lopinavir/Ritonavir ainda são limitadas e mais estudos devem ser realizados para determinar eficácia e segurança desses medicamentos<sup>49</sup>.

O uso de corticosteróides para pneumonias virais ainda apresenta efeitos inconclusivos entre os estudos e até o momento, é difícil ter um posicionamento sobre o uso de corticosteróides em pacientes com SARS-CoV-2<sup>26</sup>. Um esquema de diagnóstico e tratamento foi publicado pela Comissão Nacional de Saúde da China, onde a terapia com corticosteroides foi indicada como terapia adjuvante, pois seu uso foi associado a um atraso na depuração viral<sup>53</sup>. Uma metanálise identificou que pacientes com condições graves tinham maior probabilidade de necessitar de terapia com corticosteróides, bem como uma maior taxa de mortalidade e efeitos adversos<sup>54</sup>.

De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)<sup>55</sup>, o uso de corticosteróides não pode ser indicado com base em dados observacionais. Tanto o CDC quanto a OMS acreditam que o uso de corticosteróides só deve ser indicado quando houver choque séptico, exacerbação da asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>55,56</sup>. Sendo assim, o uso de corticosteróides permanece um ponto controverso<sup>57</sup>.

Há 202 estudos em andamento investigando diferentes alternativas para tratamento da COVID-19 (Quadro 7).

A maioria destes estudos está sendo desenvolvida na China, ainda não está recrutando participantes, possui previsão de término no decorrer do ano de 2020, e estão disponíveis nas plataformas *ClinicalTrials.gov* e *Chinese Clinical Trial Registry*. Os ensaios em andamento variam no delineamento do estudo, na gravidade da doença na população-alvo, na dosagem e na duração do tratamento. A OMS<sup>58</sup> publicou orientações sobre a ética da execução de ensaios em meio a surtos em 2016 e está trabalhando para padronizar o delineamento dos estudos.

A quantidade de estudos conduzidos em paralelo sugere que a comunidade científica está fazendo um grande esforço na busca de tratamentos seguros e eficazes. Contudo, há grandes chances de estarmos lidando com uma doença essencialmente não tratável, somente com necessidade de medidas suportivas<sup>59</sup>. Além dos recursos financeiros envolvidos com terapias sem comprovação, o foco em intervenções efetivas para evitar a mortalidade e outros desfechos importantes para o paciente, como o isolamento social, avanço na capacidade de testagem e medidas de prevenção, pode ser reduzido na população geral.

Para fins de identificar os estudos sobre a temática, foi realizada busca em diferentes bases de dados e repositórios de pré-impressão de artigos, bem como avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos. No entanto, as evidências encontradas apresentam fragilidades metodológicas importantes como número limitado de participantes, bem como a falta de controle ou grupo convencional<sup>17,21</sup>.

Em um dos estudos, os dois braços do estudo receberam HCQ (alta dose e baixa dose), o que não permitiu avaliar o efeito da HCQ em comparação com placebo ou tratamento padrão<sup>15</sup>. Ainda, entre as limitações estão a heterogeneidade dos estudos incluídos em termos de diferentes dosagens, vias e duração de administração. Além disso, não foi possível detalhar os tratamentos descritos como padrão em todos os estudos.

**Quadro 7.** Ensaios clínicos registrados para manejo de COVID-19 (n = 202).

Número de registro, País	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
<b>Antiagregante plaquetário</b>					
NCT04344756 França	Tinzaparina ou heparina não fracionada	Tratamento padrão	Fase 2, Ainda não está recrutando	14/04/2020	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
NCT04352400 Itália	Nafamostat Mesilate	Placebo	Fase 2 e 3, Ainda não está recrutando	20/04/2020	Hospital Universitário de Pádua
NCT04345848 Suíça	Enoxaparina	Anticoagulação profilática	Fase 3, Ainda não está recrutando	15/04/2020	Hospital Universitário, Genebra
<b>Anticorpo monoclonal</b>					
NCT04344782 França	Bevacizumabe injeção	Padrão de atendimento	Fase 2, Ainda não está recrutando	14/04/2020	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
NCT04348500 Estados Unidos	Clazakizumab	Placebo	Fase 2, Ainda não está recrutando	16/04/2020	Centro Médico Cedars-Sinai
NCT04346797 França	Eculizumabe	Padrão de atendimento	Fase 2, Ainda não está recrutando	15/04/2020	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
NCT04335071 Suíça	Tocilizumab	Placebo	Fase 2, Recrutando	06/04/2020	Hospital Universitário Inselspital, Berna
NCT04335305 Espanha	Tocilizumab	Tratamento padrão	Fase 2, Recrutando	06/04/2020	MedSIR
NCT04315480 Itália	Tocilizumab	Sem informação	Fase 2, Ainda não está recrutando	19/03/2020	Università Politecnica delle Marche
NCT04322188 Itália	Siltuximabe	Tratamento padrão sem siltuximab	Recrutamento	26/03/2020	AO Ospedale Papa Giovanni XXIII
NCT04343651 Estados Unidos	Leronlimab (700mg)	Placebo	Fase 2, Recrutamento	13/04/2020	CytoDyn, Inc.
NCT04347239 Estados Unidos	Leronlimab (700mg)	Placebo	Fase 2, Recrutamento	15/04/2020	CytoDyn, Inc.
NCT04346355 Itália	Tocilizumab	Padrão de atendimento	Fase 2, Recrutamento	15/04/2020	Azienda Unità Sanitaria Locale Reggio Emilia
NCT04329650 Espanha	Siltuximab	Methylprednisolone	Fase 2, Recrutamento	01/04/2020	Judit Pich Martínez
NCT04320615 Estados Unidos	Tocilizumabe	Placebo	Fase 3, Recrutamento	25/03/2020	Hoffmann-La Roche
NCT04341116 Estados Unidos	TJ003234	Placebo	Fase 1 e 2, Recrutamento	10/04/2020	I-Mab Biopharma Co., Ltd.
NCT04351152 Estados Unidos	Lenzilumabe	Tratamento padrão	Fase 3, Ainda não está recrutando	17/04/2020	Humanigen, Inc.
NCT04345445 Malásia	Tocilizumabe	Metilprednisolona	Fase 3, Ainda não está recrutando	14/04/2020	Universidade da Malásia
NCT04332913 Itália	Tocilizumabe	Sem informação	Recrutamento	03/04/2020	Universidade de Áquila
NCT04317092 Multicêntrico	Tocilizumabe	Sem comparador	Fase 2, Recrutando	20/03/2020	National Cancer Institute, Naples
NCT04342897 Estados Unidos	LY3127804	Placebo	Fase 2, Recrutamento	13/04/2020	Eli Lilly e companhia
NCT04346199 Espanha	Acalabrutinib	Tratamento padrão	Fase 2, Ainda não recrutando	15/04/2020	AstraZeneca
NCT04331795 Estados Unidos	Tocilizumabe	Sem comparador	Fase 2, Recrutando	02/04/2020	University of Chicago
NCT04336410 Estados Unidos	Tocilizumabe	Tratamento padrão	Fase 2, Recrutando	26/03/2020	Marius Henriksen
NCT04331808 França	Tocilizumabe	Tratamento padrão	Fase 2, Ainda não recrutando	02/04/2020	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

continua

**Quadro 7.** Ensaios clínicos registrados para manejo de COVID-19 (n = 202). (continuação)

Número de registro, País	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
NCT04343989 Estados Unidos	Clazakizumabe	Placebo	Fase 2, Recrutando	14/04/2020	NYU Langone Health
NCT04327388 Estados Unidos	Sarilumab	Placebo	Fase 2 e 3, Recrutamento	31/03/2020	Sanofi
NCT04324073 França	Sarilumab	Tratamento padrão	Fase 2 e 3, Ainda não está recrutando	27/03/2020	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
<b>Antiinflamatório</b>					
NCT04350320 Espanha	Colchicina	Tratamento padrão	Fase 3, Ainda não está recrutando	17/04/2020	Fundação para a Formação e Investigação Sanitárias da Região de Múrcia
NCT04326790 Grécia	Colchicina	Tratamento padrão	Fase 2, Ainda não está recrutando	30/03/2020	Universidade Nacional e Kapodistrian de Atenas
NCT04328480 Argentina	Colchicina	Tratamento padrão	Fase 3, Ainda não está recrutando	31/03/2020	Estudios Clínicos Latino América
NCT04322565 Itália	Colchicina	Tratamento padrão	Fase 2, Ainda não está recrutando	26/03/2020	Azienda Ospedaliero- Universitaria di Parma
NCT04338958 Alemanha	Ruxolitinibe	Nenhum comparador	Fase 2, Ainda não está recrutando	08/04/2020	Universidade de Jena
NCT04331665 Canadá	Ruxolitinibe	Sem informação	Ainda não está recrutando	02/04/2020	Rede de Saúde Universitária, Toronto
NCT04332042 Itália	Tofacitinibe	Sem informação	Fase 2, Ainda não está recrutando	02/04/2020	Università Politecnica delle Marche
NCT04325061 Espanha	Dexametasona	Tratamento padrão	Fase 4, Recrutamento	27/03/2020	Hospital Universitario Dr. Negrin
NCT04325633 França	Naproxeno	Tratamento padrão	Fase 3, Ainda não recrutando	27/03/2020	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
NCT04333472 Israel	Piclidenoson	Tratamento padrão	Fase 2, Ainda não recrutando	03/04/2020	BioPharma Can-Fite
NCT04321096 Dinamarca	Camostat Mesilate	Placebo	Fase 1, Recrutamento	25/03/2020	Universidade de Aarhus
NCT04353284 Estados Unidos	Camostat Mesilate	Placebo	Fase 2, Ainda não está recrutando	20/04/2020	Yale University
NCT04323592 Itália	metilprednisolona	Tratamento padrão	Fase 2 e 3, Recrutamento	26/03/2020	Universidade de Trieste
NCT04334629 Reino Unido	Ibuprofeno	Tratamento padrão	Fase 4, Ainda não recrutando	06/04/2020	King's College London
NCT04341584 França	Anakinra	Tratamento padrão	Fase 2, Ainda não recrutando	10/04/2020	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
<b>Antimalárico</b>					
NCT04331600 Polônia	Cloroquina	Tratamento padrão	Fase 4, Ainda não está recrutando	02/04/2020	Wroclaw Medical University
NCT04328493 Vietnã	Cloroquina	Sem intervenção	Fase 2, Recrutamento	31/03/2020	Unidade de Pesquisa Clínica da Universidade de Oxford, Vietnã
NCT04353336 Egito	Cloroquina	Sem intervenção	Fase 2 e 3, Ainda não está recrutando	20/04/2020	Universidade de Tanta
NCT04342650 Brasil	Cloroquina	Placebo	Fase 2, Recrutamento	13/04/2020	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado

continua

**Quadro 7.** Ensaios clínicos registrados para manejo de COVID-19 (n = 202). (continuação)

Número de registro, País	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
NCT04328272 Paquistão	hidroxicloroquina	Comparador ativo: Azitromicina e placebo: Tablets Suger	Fase 3, Ainda não está recrutando	31/03/2020	Faculdade de Medicina de Ayub, Abbottabad
NCT04328467 Estados Unidos	hidroxicloroquina	Placebo	Fase 3, Recrutamento	31/03/2020	Universidade de Minnesota
NCT04353271 Estados Unidos	hidroxicloroquina	Placebo	Fase 2 e 3, Recrutamento	20/04/2020	Universidade do Sul do Alabama
NCT04346667 Paquistão	hidroxicloroquina	Placebo	Fase 4, Ainda não está recrutando	15/04/2020	Governo de Punjab, Departamento de Saúde e Educação Médica Especializada
NCT04350450 Estados Unidos	Hidroxicloroquina	Sem intervenção	Fase 2, Ainda não está recrutando	17/04/2020	Montefiore Medical Center
NCT04334967 Estados Unidos	Hidroxicloroquina	Tratamento padrão e Vitamina C	Fase 4, Inscrição por convite	06/04/2020	Providence Saúde e serviços
NCT04332991 Estados Unidos	Hidroxicloroquina	Placebo	Fase 3, Recrutamento	03/04/2020	Hospital Geral de Massachusetts
NCT04342169 Estados Unidos	Hidroxicloroquina	Placebo	Fase 2, Recrutamento	10/04/2020	Universidade de Utah
NCT04342221 Alemanha	Hidroxicloroquina	Placebo	Fase 3, Recrutamento	10/04/2020	Hospital Universitário Tuebingen
NCT04315896 México	Hidroxicloroquina	Placebo	Fase 3, Recrutamento	20/03/2020	Instituto Nacional de Doenças Respiratórias, México
NCT04329611 Canadá	Hidroxicloroquina	Placebo	Fase 3, Recrutando	01/04/2020	Dr. Michael Hill; Alberta Health Services; University of Alberta; University of Calgary; Calgary Health Trust; Alberta Innovates Health Solutions; Government of Alberta
NCT04342156 Cingapura	Hidroxicloroquina	Nenhuma intervenção	Fase 3, Ainda não está recrutando	10/04/2020	Hospital Tan Tock Seng
NCT04340544 Alemanha	Hidroxicloroquina	Placebo	Fase 3, Ainda não está recrutando	09/04/2020	University Hospital Tuebingen
NCT04333628 Israel	Cloroquina	Tratamento padrão	Fase 2 e 3, Ainda não está recrutando	03/04/2020	HaEmek Medical Center, Israel
NCT04323527 Brasil	Cloroquina	Cloroquina em alta dose (10 dias)	Fase 2, Recrutando	26/03/2020	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado
NCT04351620 Estados Unidos	Hidroxicloroquina	Sem comparador	Fase 1, Recrutando	17/04/2020	University of Chicago
NCT04334382 Estados Unidos	Hidroxicloroquina	Azitromicina	Fase 3, Recrutando	06/04/2020	Intermountain Health Care, Inc.
NCT04345692 Estados Unidos	Hidroxicloroquina	Tratamento padrão	Fase 3, Recrutando	14/04/2020	Queen's Medical Centre
NCT04323631 Israel	Hidroxicloroquina	Sem comparador	Fase 1, Ainda não recrutando	26/03/2020	Rambam Health Care Campus
NCT04351516 Alemanha	Hidroxicloroquina	Placebo	Fase 2 e 3, Recrutando	17/04/2020	Hospital Universitário Tuebingen

continua

**Quadro 7.** Ensaios clínicos registrados para manejo de COVID-19 (n = 202). (continuação)

Número de registro, País	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
NCT04333654 Estados Unidos	Hidroxicloroquina	Placebo	Fase 1, Recrutando	03/04/2020	Sanofi
NCT04325893 França	Hidroxicloroquina	Placebo	Fase 3, Recrutando	30/03/2020	Hospital Universitário, Angers
NCT04316377 Noruega	Hidroxicloroquina	Tratamento padrão	Fase 4, Recrutando	20/03/2020	Hospital Universitário de Akershus
<b>Antiviral e antirretroviral</b>					
NCT04334460 Estados Unidos	BLD-2660	Placebo	Fase 2, Ainda não está recrutando	06/04/2020	Therapeutics da lâmina
NCT04333589 China	Favipiravir	Tratamento padrão	Recrutamento	03/04/2020	Primeiro Hospital da Universidade de Pequim
NCT04346628V Estados Unidos	Favipiravir	Tratamento padrão	Fase 2, Ainda não está recrutando	15/04/2020	Universidade de Stanford
NCT04349241 Egito	Favipiravir	Tratamento padrão	Fase 3, Ainda não está recrutando	16/04/2020	Universidade Ain Shams
NCT04351295 Egito	Favipiravir	Placebo	Fase 2 e 3, Ainda não está recrutando	17/04/2020	Universidade de Tanta
NCT04344600 Estados Unidos	Interferon lambda alfa-1a	Placebo	Fase 2, Ainda não está recrutando	14/04/2020	Universidade Johns Hopkins
NCT04323761 Estados Unidos	Remdesivir	Sem informação		27/03/2020	Gilead Sciences
NCT04336904 Itália	Favipiravir	Placebo	Fase 3, Recrutando	08/04/2020	Asst Fatebenefratelli Sacco
NCT04347915 Coreia do Sul	Clevudina	Hidroxicloroquina	Fase 2, Ainda não está recrutando	17/04/2020	Bukwang Pharmaceutical
NCT04343976 Estados Unidos	interferon lambda	Tratamento padrão	Fase 2, Ainda não está recrutando	14/04/2020	Raymond Chung
NCT04324489 China	DAS181	Sem comparador	Sem informação, Recrutando	27/03/2020	Renmin Hospital of Wuhan University
NCT04330690 Canadá	Lopinavir/ ritonavir	Tratamento padrão	Fase 2, Recrutando	01/04/2020	Sunnybrook Health Sciences Centre
NCT04321174 Canadá	Lopinavir / ritonavir	Sem intervenção	Fase 3, Recrutando	25/03/2020	Darrell Tan
<b>Antitireoidianos</b>					
NCT04348513 Grécia	Triiodotironina injetável	Placebo	Fase 2, Ainda não está recrutando	16/04/2020	Laboratórios farmacêuticos Uni-Pharma Kleon Tsetis SA
<b>Antidepressivo</b>					
NCT04342663 Washington	Fluvoxamina	Placebo	Fase 2, em recrutamento	13/04/2020	Faculdade de Medicina da Universidade de Washington
<b>Diurético</b>					
NCT04345887 Peru	Espironolactona	Placebo	Fase 4, Ainda não está recrutando	15/04/2020	Universidade de Istambul-Cerrahpasa
<b>Analgésico</b>					
NCT04350086 França	Dexmedetomidina	Sem informação	Fase 4, Ainda não está recrutando	16/04/2020	Hospital Universitário, Limoges
NCT04346615 Estados Unidos	Vazegepant (BHV-3500)	Placebo	Fase 2 e 3, Recrutando	15/04/2020	Biohaven Pharmaceuticals, Inc

continua

**Quadro 7.** Ensaios clínicos registrados para manejo de COVID-19 (n = 202). (continuação)

Número de registro, País	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
<b>Antifibrinolítico</b>					
NCT04338126 Estados Unidos	Ácido Tranexâmico	Placebo	Fase 2, Ainda não está recrutando	08/04/2020	Universidade do Alabama em Birmingham
<b>Antihipertensivo</b>					
NCT04335786 Holanda	Valsartan (Diovan)	Placebo	Fase 4, Recrutamento	06/04/2020	Universidade de Radboud
NCT04332666 Brasil	Angiotensina	Placebo	Fase 2 e 3, Ainda não está recrutando	03/04/2020	Hospital Universitário Erasme
NCT04335123 Estados Unidos	Losartana	Sem comparador	Fase 1, Recrutando	06/04/2020	University of Kansas Medical Center
NCT04340557 Estados Unidos	Losartan	Tratamento padrão	Fase 4, Recrutando	09/04/2020	Sharp HealthCare
<b>Antiarrítmico</b>					
NCT04351763 Polônia	Amiodarona	Verapamil	Fase 2 e 3, Recrutando	17/04/2020	Nicolaus Copernicus University
<b>Anti-fibrose</b>					
NCT04334265 China	Anluohuaxian	Sem comparador	Recrutamento	06/04/2020	Primeiro Hospital da Universidade de Pequim
NCT04337359 Suíça	Ruxolitinibe	Sem informação	Acessível	07/04/2020	Novartis Pharmaceuticals
NCT04334044 México	Ruxolitinibe	Sem informação	Fase 1 e 2, em recrutamento	03/04/2020	Grupo Cooperativo de Hemopatias Malignas
NCT04348071 Estados Unidos	Ruxolitinibe	Sem comparador	Fase 2 e 3, Ainda não está recrutando	15/04/2020	University of Colorado, Denver
NCT04338802 China	Nintedanib 150 MG	Placebo	Fase 3, Ainda não está recrutando	08/04/2020	Huilan Zhang
<b>Antibiótico</b>					
NCT04332107 Estados Unidos	Azitromicina	Placebo	Fase 3, Ainda não está recrutando	02/04/2020	Universidade da Califórnia, São Francisco
<b>Corticosteroide</b>					
NCT04344288 França	Prednisona	Grupo controle	Fase 2, Recrutamento	14/04/2020	Hospitais Civis de Lyon
NCT04348305 Dinamarca	Hidrocortisona	Placebo	Fase 3, Recrutamento	16/04/2020	Grupo Escandinavo de Testes para Cuidados Críticos
NCT04344730 França	Dexametasona	Placebo	Recrutamento	14/04/2020	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
NCT04327401 Brasil	Dexametasona	Tratamento padrão	Fase 3, Recrutamento	31/03/2020	Luiz FL Reis, Ph.D.
NCT04330586 Coreia do Sul	Ciclesonide	Ciclesonide + hidroxiquina	Fase 2, Ainda não está recrutando	01/04/2020	Korea University Guro Hospital
<b>Antidiabético</b>					
NCT04350593 Estados Unidos	Dapagliflozin	Placebo	Fase 3, Recrutando	17/04/2020	Saint Luke's Health System
<b>Imunomodulador</b>					
NCT04349098 Estados Unidos	Selinexor	Placebo	Fase 2, Recrutando	16/04/2020	Karyopharm Therapeutics Inc
NCT04340232 Estados Unidos	Baricitinibe	Sem comparador	Fase 2 e 3, Ainda não está recrutando	09/03/2020	University of Colorado, Denver

continua

**Quadro 7.** Ensaios clínicos registrados para manejo de COVID-19 (n = 202). (continuação)

Número de registro, País	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
NCT04317040 Estados Unidos	CD24Fc	Placebo	Fase 3, Recrutando	20/03/2020	OncoImmune, Inc.
NCT04331899 Estados Unidos	Peginterferon Lambda-1a	Placebo	Fase 2, Recrutando	02/04/2020	Stanford University
NCT04326920 Bélgica	Sargramostim	Tratamento padrão	Fase 4, Recrutando	30/03/2020	University Hospital, Ghent
NCT04335136 Multicêntrico	Enzima de conversão da angiotensina 2 recombinante humana (rhACE2)	Placebo	Fase 2, Ainda não está recrutando	06/04/2020	Apeiron Biologics
NCT04352465 Brasil	Nanopartículas com metotrexato em escalonamento de dose	Sem informação	Fase 1 e 2 , Ainda não está recrutando	20/04/2020	Azidus Brasil
NCT04312997 Estados Unidos	Solução de inalação PUL-042	Placebo	Fase 2, Ainda não está recrutando	18/03/2020	Pulmotect, Inc.
<b>Imunossupressor</b>					
NCT04341675 Estados Unidos	Sirolimus	Placebo	Fase 2, Recrutando	10/04/2020	University of Cincinnati
<b>Imunoterapia</b>					
NCT04347681 Arábia Saudita	Plasma convalescente	Sem intervenção	Fase 2, Recrutando	15/04/2020	Hospital Especializado King Fahad Dammam
NCT04343144 França	Injeção de Nivolumab	Tratamento padrão	Fase 2, Ainda não está recrutando	13/04/2020	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
NCT04347226 Estados Unidos	BMS-986253	Tratamento padrão	Fase 2, Recrutamento	15/04/2020	Matthew Dallos
NCT04345679 Hungria	Plasma convalescente	Sem informação	Ainda não está recrutando	14/04/2020	Orthosera Kft.
NCT04342182 Holanda	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Fase 2 e 3, Recrutamento	10/04/2020	Centro Médico Erasmus
NCT04345991 França	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Fase 2, Ainda não está recrutando	15/04/2020	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
NCT04343755 Estados Unidos	Plasma convalescente	Sem comparador	Fase 2, Recrutando	13/04/2020	Hackensack Meridian Health
NCT04321421 Itália	Plasma hiperimune	Sem comparador	Sem informação, Recrutando	25/03/2020	Foundation IRCCS San Matteo Hospital
NCT04338360 Estados Unidos	Plasma convalescente	Sem informação	Acessível	08/04/2020	clínica Mayo
NCT04348656 Multicêntrico	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Fase 3, Ainda não está recrutando	16/04/2020	Hamilton Health Sciences Corporation
NCT04353206 Estados Unidos	Plasma convalescente	Sem informação	Ainda não está recrutando	20/04/2020	Noah Merin
NCT04352751 Paquistão	Plasma convalescente	Sem informação	Ainda não está recrutando	20/04/2020	Hilton Pharma
NCT04333355 México	Plasma convalescente	Sem comparador	Fase 1, Ainda não está recrutando	03/04/2020	Hospital San Jose Tec de Monterrey
NCT04345523 Espanha	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Fase 2, Recrutando	14/04/2020	Hospital Universitario Príncipe de Asturias
NCT04346446 Índia	Plasma convalescente	Plasma de doador aleatório + Cuidados de suporte	Fase 2, Recrutando	15/04/2020	Instituto de Ciências Biliares e do Fígado, Índia
NCT04344535 Estados Unidos	Plasma convalescente	Plasma padrão de doadores	Fase 1 e 2, Inscrição por convite	14/04/2020	Stony Brook University

continua

**Quadro 7.** Ensaios clínicos registrados para manejo de COVID-19 (n = 202). (continuação)

Número de registro, País	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
NCT04346589 Itália	Plasma convalescente	Sem informação	Ainda não está recrutando	15/04/2020	AO Ospedale Papa Giovanni XXIII
NCT04333251 Estados Unidos	Plasma convalescente	Melhores cuidados de suporte	Ainda não está recrutando	03/04/2020	Instituto de Pesquisa Baylor
<b>Terapia celular</b>					
NCT04313322 Arábia	Células-tronco mesenquimais	Sem informação	Fase 1, em recrutamento	18/03/2020	Células-tronco Arábia
NCT04315987 Brasil	Células-tronco mesenquimais	Sem informação	Ainda não está recrutando	20/03/2020	Azidus Brasil
NCT04339660 China	Células-tronco mesenquimais	Placebo	Fase 1 e 2, Recrutando	09/04/2020	Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology
NCT04324996 China	Células NK, células IL15-NK, células NKG2D CAR-NK, células ACE2 CAR-NK, células NKG2D-ACE2 CAR-NK	Sem informação	Fase 1 e 2, Recrutando	27/03/2020	Chongqing Public Health Medical Center
NCT04346368 China	Células-tronco mesenquimais	Placebo	Fase 1 e 2, Ainda não está recrutando	15/04/2020	Instituto de Doenças Respiratórias de Guangzhou
NCT04349631 Estados Unidos	Células-tronco mesenquimais	Sem informação	Inscrição por convite	16/04/2020	Hope Biosciences
NCT04338347 Estados Unidos	Células alogênicas derivadas de cardiosfera CAP-1002	Sem comparador	Disponível	08/04/2020	Capricor Inc.
NCT04336254 China	Células-tronco mesenquimais humanas alogênicas da polpa dental	Placebo	Fase 1 e 2, Recrutando	04/04/2020	Renmin Hospital of Wuhan University
NCT04348461 Espanha	Células-tronco mesenquimais	Sem comparador	Fase 2, Ainda não está recrutando	16/04/2020	Instituto de Investigação Sanitária da Fundação Jiménez Díaz Instituto de Investigação Sanitária da Fundação Jiménez Díaz
<b>Suplemento de dieta</b>					
NCT04342689 Estados Unidos	Suplemento dietético contendo amido resistente	Placebo de amido	Fase 3, Ainda não está recrutando	13/04/2020	Yale University
NCT04334005 Espanha	Vitamina D	Tratamento padrão	Ainda não está recrutando	03/04/2020	Universidad de Granada
NCT04347382 Paquistão	Mel / Nigella Sativa / Cominho Preto	Tratamento padrão	Fase 3, em recrutamento	15/04/2020	Sohaib Ashraf
NCT04344041 França	Vitamina D de 400.000 UI	Dose padrão de vitamina D3	Fase 3, em recrutamento	14/04/2020	Hospital Universitário, Angers
NCT04351490 França	Zinco e vitamina D3	Tratamento padrão	Ainda não está recrutando	17/04/2020	Hospital Universitário, Lille

continua

**Quadro 7.** Ensaios clínicos registrados para manejo de COVID-19 (n = 202). (continuação)

Número de registro, País	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
<b>Medicina Tradicional Chinesa</b>					
NCT04323332 China	Prescrição de Medicina Tradicional chinesa	Tratamento convencional	Fase 3, Ainda não está recrutando	26/03/2020	Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences
<b>Parassimpaticomimético</b>					
NCT04343963 México	Brometo de piridostigmina	Placebo	Fase 2 e 3, Recrutando	14/04/2020	Instituto Nacional de Ciências Médicas e Nutrição Salvador Zubiran
<b>Agente quelante</b>					
NCT04333550 Irã	Deferoxamina	Tratamento padrão	Fase 1 e 2, Recrutando	06/04/2020	Universidade de Ciências Médicas de Kermanshah
<b>Terapias combinadas</b>					
NCT04341038 Espanha	Metilprednisolona e Tacrolimus	Cuidados usuais sem a intervenção	Fase 3, Recrutamento	01/04/2020	Hospital Universitari de Bellvitge
NCT04348474 Brasil	Hidroxicloroquina e azitromicina	Sem intervenção	Suspenso	16/04/2020	Azidus Brasil
NCT04343001 Reino Unido	Aspirina, losartan e sinvastatina	Atendimento padrão	Fase 3, Ainda não está recrutando	13/04/2020	Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres
NCT04341870 França	Sarilumabe + Azitromicina + Hidroxicloroquina	Sarilumab	Fase 2 e 3, Recrutamento	10/04/2020	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
NCT04343092 Iraque	Ivermectina + Hidroxicloroquin + Azitromicina	Placebo	Fase 1, Recrutamento	13/04/2020	Universidade de Bagdá
NCT04349410 Estados Unidos	Hidroxicloroquina, Azitromicina, Hidroxicloroquina, Doxiciclina, Hidroxicloroquina, Clindamicina, Hidroxicloroquina, Clindamicina, Primaquina, Hydroxychloroquine, Clindamicina, Primaquine, Remdesivir, Tocilizumab, Metilprednisolona, Interferon-Alpha2B, Losartan, Soro Convalescente	-	Fase 2 e 3, Inscrição por convite	16/04/2020	A Fundação Camelot
NCT04351919 Tunísia	Hidroxicloroquina e Azitromicina	sem informação	Fase 4, Ainda não está recrutando	17/04/2020	Hospital Abderrahmane Mami
NCT04351191 Israel	cloroquina e hidroxicloroquina	Dose regular e Placebo	Fase 4, Ainda não está recrutando	17/04/2020	Governo de Punjab, Departamento de Saúde e Educação Médica Especializada

continua

**Quadro 7.** Ensaios clínicos registrados para manejo de COVID-19 (n = 202). (continuação)

Número de registro, País	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
NCT04338698 Paquistão	Hidroxiquinina + Oseltamivir + Azitromicina	Sem intervenção	Fase 3, Ainda não está recrutando	08/04/2020	Shehnoor Azhar
NCT04339712 Grécia	Anakinra e Tocilizumab	Sem informação	Fase 2, Recrutamento	09/04/2020	Instituto Helênico para o Estudo da Sepse
NCT04335552 Estados Unidos	Hidroxicloroquina e azitromicina	Padrão de atendimento	Fase 2, Recrutamento	06/04/2020	Universidade Duke
NCT04328012 Estados Unidos	lopinavir / ritonavir / Sulfato de hidroxyclo-roquina / Losartan	Placebo	Fase 2 e 3, Recrutamento	31/03/2020	Bassett Healthcare
NCT04324021 Itália	Emapalumab / Anakinra	Padrão de atendimento	Fase 2 e 3, Recrutamento	27/03/2020	Biovitrum Órfão Sueco
NCT04332835 Colômbia	Plasma convalescente / Hidroxyclo-roquina / Azitromicina	Padrão de atendimento	Fase 2 e 3, Ainda não está recrutamento	03/04/2020	Universidad del Rosario
NCT04315948 França	Remdesivir / Lopinavir / ritonavir / Interferon Beta-1A / Hidroxyclo-roquina	Padrão de atendimento	Fase 3, Recrutamento	20/03/2020	Instituto Nacional da Saúde e Pesquisa Médica, França
NCT04321616 Noruega	Remdesivir / Hidroxyclo-roquina	Padrão de atendimento	Fase 2 e 3, Recrutamento	25/03/2020	Hospital Universitário de Oslo
NCT04324463 Canadá	Hidroxyclo-roquina / Clo-roquina/ azitromicina / Interferon-Beta	Padrão de atendimento	Fase 3, Recrutamento	27/03/2020	Instituto de Pesquisa em Saúde da População
NCT04347512 França	Azitromicina- Hidroxyclo-roquina	Padrão de atendimento	Fase 3, Ainda não está recrutamento	15/04/2020	Hospital Universitário, Estrasburgo, França
NCT04320277 Itália	Baricitinibe / lopinavir / ritonavir	Padrão de atendimento	Fase 2 e 3, Ainda não está recrutamento	24/03/2020	Hospital de Prato
NCT04348695 Espanha	Ruxolitinibe / sinvastatina	Padrão de atendimento	Fase 2, Recrutamento	16/04/2020	Fundação de investigação HM
NCT04331470 Irã	Levamisole Pill + Budesonide + Formoterol inalador Lopinavir / Ritonavir + hidroxyclo-roquina	Padrão de atendimento + Lopinavir / Ritonavir + hidroxyclo-roquina	Fase 2 e 3, Recrutamento	02/04/2020	Universidade de Ciências Médicas de Fasa
NCT04344457 Estados Unidos	Hidroxyclo-roquina / Indometacina / Zithromax Oral Product	Sem informação	Fase 1 e 2, Recrutamento	14/04/2020	Perseverança Research Center, LLC
NCT04346147 Espanha	Hidroxyclo-roquina/ Lopinavir / ritonavir/Imatinibe comprimidos/ Baricitinibe Oral Tablet	Sem informação	Fase 2, Ainda não está recrutamento	15/04/2020	Hospital Universitario de Fuenlabrada
NCT04333407 Reino Unido	Aspirina; Clopidogrel; Rivaroxabana; Atorvastatina; Omeprazol	Sem informação	Sem informação, recrutando	03/04/2020	Imperial College London
NCT04336332 Estados Unidos	Sulfato de hidroxyclo-roquina + Azitromicina	Padrão de atendimento	Fase 1 e 2, Recrutamento	07/04/2020	Rutgers, Universidade Estadual de Nova Jersey

continua

**Quadro 7.** Ensaios clínicos registrados para manejo de COVID-19 (n = 202).

Número de registro, País	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
NCT04321993 Canadá	Lopinavir/ ritonavir; Hidroxicloroquina; Baricitinibe	Tratamento padrão	Fase 2, Inscrição por convite	26/03/2020	Nova Scotia Health; Authority Dalhousie University
NCT04339816 República Tcheca	Azitromicina / Hidroxicloroquina	Placebo	Fase 3, Ainda não está recrutamento	09/04/2020	Frantisek Duska, MD, PhD
NCT04350671 Irã	Interferon- $\beta$ 1a + Lopinavir / Ritonavir + Hidroxicloroquina	Lopinavir / Ritonavir + Hidroxicloroquina	Fase 4, Inscrição por convite	17/04/2020	Shahid Beheshti University of Medical Sciences
NCT04350684 Irã	Umifenovir + interferon- $\beta$ 1a + lopinavir / ritonavir + hidroxicloroquina	Interferon- $\beta$ 1a + lopinavir / ritonavir + hidroxicloroquina	Fase 4, Inscrição por convite	17/04/2020	Shahid Beheshti University of Medical Sciences
NCT04347980 França	Dexametasona e Hidroxicloroquina	Hidroxicloroquina	Fase 3, Recrutamento	15/04/2020	Centre Chirurgical Marie Lannelongue
NCT04345276 China	Danoprevir + Ritonavir	Sem informação	Fase 4, Recrutando	14/04/2020	Hospital Huoshenshan
NCT04353180 Egito	Cápsulas de isotretinoína (13 ácido retinóico cis) + tratamento padrão / Isotretinoína (ácido 13 retinóico cis aerossol) + tratamento padrão	Tratamento padrão	Fase 3, Recrutamento	20/04/2020	Universidade Kafrelsheikh
NCT04339426 Estados Unidos	Atovaquona e Azitromicina	Sem informação	Fase 2, Recrutamento	09/04/2020	Instituto de Pesquisa HonorHealth
NCT04330638 Bélgica	Anakinra; Siltuximab; Anakinra + Siltuximab; Tocilizumabe; Anakinra + Tocilizumab	Tratamento padrão	Fase 3, Recrutando	01/04/2020	University Hospital, Ghent
NCT04334512 Estados Unidos	Hidroxicloroquina, Azitromicina, Vitamina C, Vitamina D e Zinco	Sem comparador	Fase 2, Ainda não está recrutando	06/04/2020	ProgenaBiome
NCT04345861 França	hidroxicloroquina + azitromicina	Hidroxicloroquina + placebo	Fase 2 e 3, Recrutando	15/04/2020	Hospital Universitário, Montpellier
NCT04349592	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Hidroxicloroquina + Placebo	Ainda não está recrutando	16/04/2020	Hamad Medical Corporation
NCT04332094 Espanha	Tocilizumabe + hidroxicloroquina + azitromicina	hidroxicloroquina + azitromicina	Fase 2, Recrutando	02/04/2020	Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
NCT04320238 China	interferão humano recombinante alfa- 1b e timosina alfa 1 timosina alfa 1	Sem informação	Fase 3, Recrutando	24/03/2020	Faculdade de Medicina da Universidade de Shanghai Jiao Tong
NCT04351347 Egito	Ivermectina com cloroquina / Nitazoxanida com cloroquina	Sem informação	Fase 2 e 3, Ainda não está recrutando	17/04/2020	Universidade de Tanta

continua

**Quadro 7.** Ensaios clínicos registrados para manejo de COVID-19 (n = 202). (continuação)

Número de registro, País	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
NCT04341493 México	nitazoxanida + hidroxicloroquina	Hidroxicloroquina	Fase 4, Recrutando	10/04/2020	Hugo Mendieta Zeron
NCT04338906 Alemanha	Camostat + Hidroxicloroquina	Placebo	Fase 4, Ainda não está recrutando	08/04/2020	Universidade Heinrich-Heine, Düsseldorf
NCT04322123 Brasil	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Sem intervenção	Fase 3, Recrutando	26/03/2020	Hospital do Coração
NCT04345289 Dinamarca	Plasma convalescente anti-SARS-CoV-2/ Sarilumabe/ Baricitinibe/ Hydroxychloroquine	Placebo injetável / placebo oral	Fase 3, Ainda não está recrutando	14/04/2020	Thomas Benfield
NCT04321278 Brasil	Hidroxicloroquina + azitromicina	Hidroxicloroquina	Fase 3, Recrutando	25/03/2020	Hospital Israelita Albert Einstein
NCT04345406 Egito	Captopril ou enalapril + cloroquina	Tratamento padrão + cloroquina	Fase 3, Ainda não está recrutando	14/04/2020	Universidade de Tanta
NCT04347798 Canadá	Hidroxicloroquina / Cloroquina	Sem informação	Inscrição por convite	15/04/2020	University of Alberta
NCT04347031 Rússia	Mefloquina + azitromicina + / - tocilizumab	Tratamento padrão	Fase 2, Inscrição por convite	15/04/2020	Centro Biofísico Médico Federal de Burnasyan
NCT04341727 Estados Unidos	Sulfato de hidroxicloroquina / Azitromicina/Sulfato de cloroquina	Cloroquina mais azitromicina	Fase 3, Recrutando	10/04/2020	Faculdade de Medicina da Universidade de Washington
NCT04351724 Áustria	Cloroquina ou Hidroxicloroquina / Lopinavir / Ritonavir / Rivaroxaban / Tromboprofilaxia/ Candesartan / anti- hipertensivos não bloqueadores do SRA / Clazakizumab	Placebo	Fase 2 e 3, Recrutando	17/04/2020	Universidade Médica de Viena
<b>Composto Químico</b>					
NCT04343742 Colômbia	Dióxido de cloro 3000 ppm	Sem informação	Recrutamento	13/04/2020	Fundação Genesis
<b>Antiparasitário</b>					
NCT04348409 Brasil	Nitazoxanida	Placebo	Recrutando	16/04/2020	Sem informação

Há algumas restrições na realização de sínteses de evidências. Nesta síntese, não foi conduzida avaliação do conjunto de evidências gerado, por meio da abordagem *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*<sup>60</sup>, em decorrência da heterogeneidade entre os estudos, que não avaliaram nem exposições, nem desfechos semelhantes. Nesta revisão rápida, identificou-se pouca sobreposição de estudos individuais que compõe as revisões sis-

temáticas. Das três revisões incluídas com 48 estudos primários, houve apenas nove duplicações.

### Considerações finais

Apesar da variedade de opções medicamentosas identificadas, as evidências científicas ainda são preliminares e de baixa qualidade metodológica. Não há eficácia e segurança comprovada de

nenhum medicamento para infecções por coronavírus em humanos. Assim, faz-se necessária a execução de ensaios clínicos randomizados, controlados, com tempo de acompanhamento adequado e com os métodos divulgados e sujeitos à revisão científica por pares. Ainda, há dezenas de estudos clínicos em andamento avaliando eficácia e segurança de medicamentos no mundo. Recomenda-se atualização periódica da presente revisão para monitoramento das evidências científicas à medida que se tornam disponíveis.

### **Colaboradores**

KRC Andrade, VKS Carvalho, CM Farinasso, AA Lima, RB Silva e VK Wachira participaram do planejamento, buscas, extração, seleção e avaliação da qualidade dos estudos, análise dos dados, redação e revisão do manuscrito. HC Capucho, PM Souza, T Vanni, DF Rêgo e CG Sachetti participaram da revisão crítica do manuscrito.

### **Financiamento**

O estudo não contou com fontes de financiamento para sua realização.

## Referências

- Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, Jiang YZ, Xiong Y, Li YJ, Li H, Fan GH, Gu XY, Xiao Y, Gao H, Xu JY, Yang F, Wang XM, Wu C, Chen L, Liu YW, Liu B, Yang J, Wang XR, Dong J, Li L, Huang CH, Zhao JP, Hu Y, Cheng ZS, Liu LL, Qian ZH, Qin C, Jin Q, Cao B, Wang JW. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133(9):1015-1024.
- World Health Organization (WHO). *Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020* [Internet]. [acessado 2020 Fev 19]. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
- World Health Organization (WHO). *Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance* [Internet]. [acessado 2020 Fev 18]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui DSC, Du B, Li L, Zeng G, Yuen K, Chen R, Tang C, Wang T, Chen P, Xiang J, Li S, Wang J, Liang Z, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Zhong N, China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18):1708-1720.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223):497-506.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395(10223):507-513.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 323(11):1061-1069.
- World Health Organization (WHO). *Alliance for Health Policy and Systems Research. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide*. Geneva: WHO; 2017.
- Higgins JPT, Thomas J, Li T, Page M, Welch V, Cumpston M, Chandler J, Mellor L, editores. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)* [Internet]. Cochrane; 2019. [acessado 2020 Mar 18]. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook>
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016; 5(1):210.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, A Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358:j4008.
- Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Lisy K, Qureshi R, Mattis P, Mu P. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, editores. *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. The Joanna Briggs Institute* [Internet]. 2017 [acessado 2020 Mar 18]. Disponível em: <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>
- Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, Ling Y, Huang D, Song S, Zhang D, Qian Z, Li T, Shen Y, Lu H. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)* 2020; 49(2):215-219.
- Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, Zhuang R, Hu B, Zhang Z. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020 [preprint].
- Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo AGC, Brito M, Mourão MPG, Brito-Sousa JD, Baía-da-Silva D, Guerra MVF, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AAS, Pacheco AGF, Santos Jr JDO, Naveca FG, Xavier MS, Siqueira AM, Schwarzbold A, Croda J, Nogueira ML, Romero GAS, Bassat Q, Fontes CJ, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Lacerda MVG, CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 3(4):e208857.
- Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, Wu Y, Xiao W, Liu S, Chen E, Chen W, Wang X, Yang J, Lin J, Zhao Q, Yan Y, Xie Z, Li D, Yang Y, Liu L, Qu J, Ning G, Shi G, Xie Q. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020 [preprint].
- Mahévas M, Tran V, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, Gallien S, Lepeule R, Szwebel TA, Lescure X, Schlemmer F, Maignon M, Khellaf M, Crickx E, Terrier B, Morbieu C, Legendre P, Dang J, Schoindre Y, Pawlotski JM, Michel M, Perrodeau E, Carlier N, Roche N, De Lastours V, Mouthon L, Audureau E, Ravaud P, Godeau B, Costedoat N. 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. *medRxiv* 2020 [preprint].
- Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin JW, Sutton SS, Ambati J. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *Med* 2020; 1:1-4.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 105949.
- Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, 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. *Med Mal Infect* 2020; 50(4):384.

21. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, Mailhe M, Doudier B, Aubry C, Amrane S, Seng P, Hocquart M, Eldin C, Finance J, Vieira VE, Tissot-Dupont HT, Honoré S, Stein A, Million M, Colson P, La Scola B, Veit V, Jacquier A, Deharo JC, Drancourt M, Fournier PE, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34:101663.
22. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Cohen RB, Barbhuiya C, Aizer A, Holmes D, Bernstein S, Soinelli M, Park DS, Chinitz L, Jankelosl L. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv* 2020 [preprint].
23. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, Mo X, Wang J, Wang Y, Peng P, Chen X, Hong W, Xiao G, Liu J, Zhang L, Hu F, Li F, Li F, Zhang F, Deng X, Li L. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *medRxiv* 2020 [preprint].
24. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, Ruan L, Song B, Cai Y, Wei M, Li X, Xia J, Chen N, Xiang J, Yu T, Bai T, Xie X, Zhang L, Li C, Yuan Y, Chen H, Li H, Huang H, Tu S, Gong F, Liu Y, Wei Y, Dong C, Zhou F, Gu X, Xu J, Liu Z, Zhang Y, Li H, Shang L, Wang K, Li K, Zhou X, Dong X, Qu Z, Lu S, Hu X, Ruan S, Luo S, Wu J, Peng L, Cheng F, Pan L, Zou J, Jia C, Wang J, Liu X, Wang S, Wu X, Ge Q, He J, Zhan H, Qiu F, Guo L, Huang C, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Zhang D, Wang C. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1787-1799.
25. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, Ng OT, Marimuthu K, Ang LW, Mak TM, Lau SK, Anderson DE, Chan KS, Tan TY, Ng TY, Cui L, Said Z, Kurupatham L, Chen MIC, Chan M, Vasoo S, Wang LF, Tan BH, Lin RTP, Lee VJM, Leo YS, Lye DC, Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020; 323(15):1488-1494.
26. Zhou Q, Wei XS, Xiang X, Wang X, Wang ZH, Chen V, Shannon CP, Tebbutt SJ, Kollmann TR, Fish EN. Interferon-a2b treatment for COVID-19. *medRxiv* 2020 [preprint].
27. Negri EM, Piloto B, Morinaga LK, Jardim CVP, Lamy SAED, Ferreira MA, D'Amico EA, Deheinzelin D. Heparin therapy improving hypoxia in COVID-19 patients - a case series. *medRxiv* 2020 [preprint].
28. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai F, Zeng F, Cheng F, Liu Y, Zhou T, Deng B, Vlodavsky I, Li J, Zhang Y. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *medRxiv* 2020 [preprint].
29. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Al-mekhlafi GA, Hussein MA, Jose J, Pinto R, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Alraddadi B, Shalhoub S, Abdulmomen A, Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Harthy A, Deeb AM, Mutairi HA, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler RA, Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(6):757-767.
30. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, Dong N, Tong Q. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv* 2020 [preprint].
31. Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Zhang B, Li Y, Yan F. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *medRxiv* 2020 [preprint].
32. Auyeung TW, Lee JS, Lai WK, Choi CH, Lee HK, Lee JS, Li PC, Lok KH, Ng YY, Wong WM, Yeung YM. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: A retrospective cohort study. *J Infect* 2005; 51(2):98-102.
33. Bian H, Zheng Z, Wei D, Zhang Z, Kang W, Hao C, Dong K, Kang W, Xia J, Miao J, Xie R, Wang B, Sun X, Yang X, Lin P, Geng J, Wang K, Cui H, Zhang K, Chen X, Tang H, Du H, Yao N, Liu S, Liu L, Zhang Z, Gao Z, Nan G, Wang Q, Lian J, Chen Z, Zhu P. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an controlled add-on clinical trial open-labelled, concurrent. *medRxiv* 2020 [preprint].
34. Morra ME, Van Thanh L, Kamel MG, Ghazy AA, Alti-bi AMA, Dat LM, Thy TNX, Vuong NL, Mostafa MR, Ahmed SI, Elabd SS, Fathima S, Vu TLH, Omrani AS, Memish ZA, Hirayama K, Huy NT. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2018; 28(3):e1977.
35. Chiou HE, Liu CL, Buttrey MJ, Kuo HP, Liu HW, Kuo HT, Lu YT. Adverse effects of ribavirin and outcome in severe acute respiratory syndrome: Experience in two medical centers. *Chest* 2005; 128(1):263-272.
36. Yan D, Liu XY, Zhu YN, Huang L, Dan BT, Zhang GJ, Gao YH. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in patients with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* 2020 [preprint].
37. Kalil AC. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA* 2020; 323(19):1897-1898.
38. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W, Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020; 6:16.
39. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020; 14(1):72-73.
40. Paton NI, Lee L, Xu Y, Ooi EE, Cheung YB, Archuleta S, Wong G, Wilder-Smith A. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011; 11(9):677-683.

41. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(11):722-727.
42. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020; ciaa237.
43. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin P, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virol J* 2005; 2:69.
44. Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infections in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30(4):297-308.
45. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323(1):264-268.
46. National Health Commission of the People's Republic of China. *Interpretation of the Sixth Edition of the Guidance for COVID-19: Prevention, Control, Diagnosis, and Management* [Internet]. 2020 [acessado 2020 Abr 2]. Disponível em: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/fkdt/202002/54e1ad5c2aac45c19eb541799bf637e9.shtml>
47. Lenzer J. Covid-19: US gives emergency approval to hydroxychloroquine despite lack of evidence. *BMJ* 2020; 369:m1335.
48. European Medicines Agency. *COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes* [Internet]. 2020 [acessado 2020 Abr 6]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes_en.pdf)
49. Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, Rafaniello C, Zoccoli A, Berrino L, Racagni G, Rossi F, Capuano A. Current pharmacological treatments for COVID-19: what's next? *Br J Pharmacol* 2020; 10.1111/bph.15072.
50. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, Leist SR, Pycr K, Feng JY, Trantcheva I, Bannister R, Park Y, Babusis D, Clarke MO, Mackman RL, Spahn JE, Palmiotti CA, Siegel D, Ray AS, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017; 9(396):eaal3653.
51. Groneberg DA, Poutanen SM, Low DE, Lode H, Welte T, Zabel P. Treatment and vaccines for severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(3):147-155.
52. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, Li F, Xiao C, Gao H, Yu P, Cai J, Chu H, Zhou J, Chen H, Qin C, Yuen K. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- $\beta$  Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212(12):1904-1913.
53. Fang X, Mei Q, Yang T, Li L, Wang Y, Tong F, Geng S, Pan A. Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19. *J Infect* 2020; 81(1):147-178.
54. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81(1):e13-e20.
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)*. Washington: CDC; 2020.
56. World Health Organization (WHO). *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance*. Geneva: WHO; 2020.
57. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. *Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19*. Brasília: MS; 2020.
58. World Health Organization (WHO). *Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks*. Geneva: WHO; 2016.
59. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ* 2020; 369:m1432.
60. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4):380-382.
61. Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Update on therapeutic options for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15(3):269-275.
62. Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish ZA, Al-Tawfiq JA. Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)--possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *Int J Infect Dis* 2013; 17(10):e792-e798.
63. Lau AC, So LK, Miu FP, Yung RW, Poon E, Cheung TM, Yam LY. Outcome of coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome using a standard treatment protocol. *Respirology* 2004; 9(2):173-183.
64. Chen X, Zhang Y, Zhu B, Zeng J, Hong W, He X, Chen J, Zheng H, Qiu S, Deng Y, Chan J, Wang J. Associations of clinical characteristics and antiviral drugs with viral RNA clearance in patients with COVID-19 in Guangzhou, China: a retrospective cohort study. *medRxiv* 2020 [preprint].
65. Shi Q, Zhao K, Yu J, Jiang F, Feng J, Zhao K, Zhang X, Chen X, Hu P, Hong Y, Li M, Liu F, Chen C, Wang W. Clinical characteristics of 101 COVID-19 nonsurvivors in Wuhan, China: a retrospective study. *medRxiv* 2020 [preprint].
66. Jiang X, Tao J, Wu H, Wang Y, Zhao W, Zhou M, Huang J, You Q, Meng H, Zhu F, Zhang X, Qian M, Qiu Y. Clinical features and management of severe COVID-19: A retrospective study in Wuxi, Jiangsu Province, China. *medRxiv* 2020 [preprint].
67. Hu L, Chen S, Fu Y, Gao Z, Long H, Ren H, Zuo Y, Li H, Wang J, Xv Q, Yu W, Liu J, Shao C, Hao J, Wang C, Ma Y, Wang Z, Yanagihara R, Wang J, Deng Y. Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 COVID-19 Patients in Wuhan, China. *medRxiv* 2020 [preprint].

68. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, Zhou M, Chen L, Meng S, Hu Y, Peng C, Yuan M, Huang J, Wang Z, Yu J, Gao X, Wang D, Yu X, Li L, Zhang J, Wu X, Li B, Yu Y, Chen W, Peng Y, Hu Y, Lin L, Liu X, Huang S, Zhou Z, Zhang L, Wang Y, Zhang Z, Deng K, Xia Z, Gong Q, Zhang W, Zheng X, Liu Y, Yang H, Zhou D, Yu D, Hou J, Shi Z, Chen S, Chen Z, Zhang X, Yang X. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. *medRxiv* 2020 [preprint].
69. Chen H, Zhang Z, Wang L, Huang Z, Gong F, Li X, Chen Y, Wu JJ. First Clinical Study Using HCV Protease Inhibitor Danoprevir to Treat Naive and Experienced COVID-19 Patients. *medRxiv* 2020 [preprint].
70. Tsui PT, Kwok ML, Yuen H, Lai ST. Severe acute respiratory syndrome: Clinical outcome and prognostic correlates. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(9):1064-1069.
71. Habib AMG, Ali MAE, Zouaoui BR, Taha MAH, Mohammed BS, Saquib N. Clinical outcomes among hospital patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. *BMC Infect Dis* 2019; 19(1):870.
72. Ho JC, Wu AY, Lam B, Ooi GC, Khong PL, Ho PL, Chan-Yeung M, Zhong NS, Ko C, Lam WK, Tsang KW. Pentaglobin in steroid-resistant severe acute respiratory syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(10):1173-1179.

---

Artigo apresentado em 11/05/2020  
Aprovado em 12/05/2020  
Versão final apresentada em 17/05/2020