

INFORME SEMANAL DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 ^{Nº006}

BUSCA REALIZADA ENTRE 2 E 8 DE OUTUBRO DE 2020

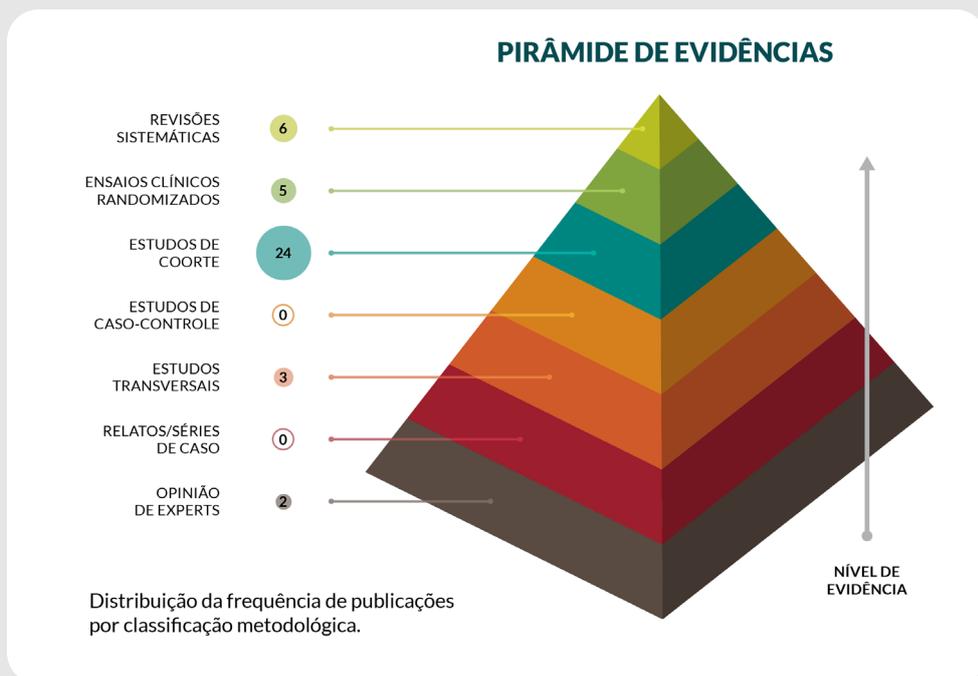
APRESENTAÇÃO:

O Informe Semanal de Evidências é uma continuidade do Informe Diário de Evidências, produção do Ministério da Saúde, com o objetivo de acompanhar e relatar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. De modo similar, para esse novo formato, será mantida a realização diária de buscas estruturadas em bases de dados biomédicas. No entanto, os resultados seguem reunidos semanalmente, no intuito de apresentar a informação de modo mais integrado. Não são incluídos estudos pré-clínicos (in vitro, in vivo, in silico). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica, que tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 40 ARTIGOS E 20 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:



SUMÁRIO

Vacina BNT162b1	4
<i>Ensaio clínico não randomizado</i>	
Vacina contra influenza	4
<i>Estudo ecológico</i>	
Vacinas	5
<i>Documento institucional</i>	
25-hidroxivitamina D	6
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Cloroquina e azitromicina	7
<i>Estudo transversal</i>	
Corticosteroides	8
<i>Revisão sistemática com metanálise</i>	
Corticosteroide (Metilprednisolona)	9
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Corticosteroides (Glicocorticoides)	9
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Corticosteroide (Metilprednisolona)	10
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Corticosteroides (Metilprednisolona)	12
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Corticosteroides (Metilprednisolona, Prednisolona, Dexametasona e/ou Hidrocortisona)	13
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Favipiravir e Hidroxicloroquina	14
<i>Ensaio clínico randomizado</i>	
Glutaciona, inosina e potássio	15
<i>Ensaio clínico não randomizado</i>	
Hidroxicloroquina	16
<i>Revisão sistemática</i>	
Hidroxicloroquina	17
<i>Ensaio clínico não randomizado</i>	
Hidroxicloroquina	19
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Hidroxicloroquina	20
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Hidroxicloroquina	21
<i>Análise post hoc de ensaio clínico</i>	
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA)	22
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA)	23
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA)	24
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Lopinavir e Ritonavir	25
<i>Ensaio clínico randomizado</i>	
Lopinavir, Ritonavir e Interferon alfa-2b	26
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Nofaferon	27
<i>Ensaio clínico randomizado</i>	
Oseltamivir	28
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Plasma convalescente	29
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Plasma convalescente	29
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Plasma convalescente	30
<i>Coorte retrospectiva</i>	

Plasma Convalescente	31
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Produtos sanguíneos de convalescença	32
<i>Revisão sistemática com metanálise</i>	
Remdesivir, interferon, ribavirina, lopinavir e ritonavir	33
<i>Revisão sistemática com metanálise</i>	
Terapia anticoagulante	33
<i>Revisão sistemática</i>	
Terapia anticoagulante	35
<i>Revisão sistemática com metanálise</i>	
Terapia anticoagulante (enoxaparina, heparina e fondaparinux)	35
<i>Coorte prospectiva</i>	
Terapia anticoagulante (fondaparinux e enoxaparina)	36
<i>Estudo transversal</i>	
Tocilizumabe, favipiravir	37
<i>Ensaio clínico randomizado</i>	
Tocilizumabe	38
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Tocilizumabe	39
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Tocilizumabe	39
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Vilobelimabe	40
<i>Ensaio clínico randomizado</i>	
Referências	42
Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na Base ClinicalTrials.gov	46
Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela CONEP	49

VACINA BNT162B1

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ ALEMANHA

Este estudo teve o objetivo de complementar e expandir os resultados publicados anteriormente com dados de segurança, tolerabilidade e resposta de anticorpos, de um ensaio fase 1/2, cego para o observador, e controlado por placebo, de um estudo em andamento sobre vacina contra o coronavírus (NCT04380701, EudraCT: 2020-001038-36). A vacina contém BNT162b1, um mensageiro modificado com nucleosídeo formulado por nanopartícula de lipídeo (LNP) RNA (mRNA), que codifica o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína spike 1 do SARS-CoV-2. Este segundo ensaio de fase 1/2, aberto, não randomizado, foi conduzido em adultos saudáveis, de 18 a 55 anos de idade. Duas doses de 1 a 50 µg de BNT162b1 provocaram respostas robustas de produção de células T CD4 + e CD8 +, e fortes respostas de anticorpos com concentrações de IgG de ligação a RBD, claramente acima daquelas em um painel de amostra de convalescença humana COVID-19 (HCS). Os títulos médios de neutralização do soro no dia 43 da imunização foram de 0,7 vezes (1 µg) a 3,5 vezes (50 µg) daqueles observados no painel HCS. Os soros neutralizaram amplamente os pseudovírus com diversas variantes da proteína spike do SARS-CoV-2. A maioria dos participantes tinha resposta imune de T helper tipo 1 (TH1) induzida com expansão de células T CD8+ e CD4+ específicas de RBD. O interferon (IFN) γ foi produzido por uma alta fração de células T CD8+ e CD4+ específicas de RBD. Os autores concluíram que a produção de anticorpo específico para RBD, a presença de células T, e a produção de citocinas induzidas pela vacina de mRNA BNT162b1, sugerem múltiplos mecanismos benéficos com potencial para proteger contra a COVID-19.¹

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JB1 Systematic Reviews Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*, o estudo contempla 6 de 7 critérios. O estudo não inclui um braço controle para comparação dos efeitos da vacinação. Os autores justificam que as limitações inerentes a um ensaio clínico não randomizado, e possíveis vieses nas análises, poderão ser sanados em um estudo randomizado e controlado por placebo que está sendo conduzido em paralelo com a mesma vacina nos EUA. Eles optaram por desenvolver um ensaio clínico fase I/II com observadores não cegos para facilitar a eficiência operacional com este ensaio piloto.

VACINA CONTRA INFLUENZA

ESTUDO ECOLÓGICO \ MÉXICO

Neste estudo ecológico, o autor analisou a associação entre mortes relacionadas à COVID-19 e a taxa de vacinação contra influenza (IVR) em pessoas idosas em todo o mundo. Para isso, o autor analisou os conjuntos de dados disponíveis de 39 países, cada um com $\geq 0,5$ milhões de habitantes. Para determinar a associação entre mortes por COVID-19 e IVR, conjuntos de dados disponíveis de países com mais de 0,5 milhões de habitantes foram analisados (39 países no total). Para estimar com precisão a influência da IVR sobre as mortes por COVID-19, o autor realizou análise de regressão com

variáveis preditoras da vacinação contra influenza e potenciais variáveis geográficas, socioeconômicas e de intervenção não farmacêutica. Para os 26 países europeus considerados, os resultados indicaram que a mortalidade da COVID-19 por milhão de habitante (DPMI) e a letalidade da COVID-19 (CFR) foi positiva e associada estatisticamente a IVR em pessoas ≥ 65 anos de idade (r_s (IVR vs. DPMI) = +0,62; $p = 0,0008$, R_2s (IVR vs. DPMI) = 0,38; r_s (IVR vs. CFR) = +0,50; $p = 0,01$, R_2s (IVR vs. CFR) = 0,25. O mesmo resultado foi encontrado quando analisado apenas países com condições sociais similares: r_s (IVR vs. DPMI) = +0,65 ($p = 0,002$, $n = 20$) e r_s (IVR vs. CFR) = +0,48 ($p = 0,03$, $n = 20$). Em nível mundial (39 países estudados), as associações positivas entre DPMI e IVR também foram estatisticamente significativas (r_s (IVR vs. DPMI) = +0,49; $p = 0,0016$, R_2s (IVR vs. DPMI) = 0,24). O autor concluiu que há uma relação positiva entre a IVR e a mortalidade por COVID-19 (por milhão de habitante), e que uma exploração mais aprofundada seria valiosa para explicar essas descobertas e fazer conclusões.²

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar estudos ecológicos. O estudo é bem estruturado e bem descrito. No entanto, o autor relata que não foi possível normalizar a variável tempo de pandemia nos diferentes países. Além disso, como a pandemia ainda está em curso, as associações encontradas aqui podem mudar no futuro.

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL | DIVERSOS PAÍSES

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, feita em 23 de setembro de 2020, a OMS reporta que há 42 vacinas em fase clínica (10 em fase 3) e 151 em fase pré-clínica, 193 candidatas a vacinas no total. As seguintes vacinas se encontram em fase 3 de avaliação: vacina Inativada da chinesa Sinovac; vacina Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; vacina Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Beijing/Sinopharm; vacina ChAdOx1-S, da University of Oxford/AstraZeneca; vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; vacina de vetor viral não replicante do Instituto de pesquisa Gamaleya; vacina Ad26COVS1 da Janssen Pharmaceutical Companies; vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; vacina de mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; vacina de 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer. As seguintes vacinas estão em fase 2 de avaliação: vacina de proteína recombinante adjuvante (RBD-Dimer) da Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences; vacina de mRNA da Curevac. As seguintes vacinas estão em fase 1/2 de avaliação: Inativada do Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences; vacina inativada do Research Institute for Biological Safety Problems; vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals; vacina de DNA plasmidial + adjuvante da Osaka University/AnGes/Takara Bio; vacina de DNA plasmidial da Cadila Healthcare Limited; vacina de DNA (GX-19) da Genexine Consortium; vacina de Virion Inativado da Bharat Biotech; vacina baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) da Kentucky Bioprocessing, Inc; vacina RBD (produção por baculovirus), da Sanofi Pasteur/GSK; vacina de mRNA da Arturus/Duke-NUS;

vacina de domínio RBD-HBsAG da SpyBiotech/Serum Institute da Índia. As seguintes vacinas estão em fase 1: vacina inativada da Beijing Minhai Biotechnology Co.; vacina de codificação de adenovírus símio (GRAd) com defeito de replicação da ReiThera/LEUKOCARE/Univercells; vacina Ad5-nCoV do Instituto de Biotecnologia da Academia Militar de Ciências Médicas, do Exército de Libertação Popular, China; vacina ocral A5 adjuvante da Vaxart; vacina oral Ad5 adjuvante da Ludwig-Maximilians, Universidade de Munique; vacina da subunidade proteica Spike trimérica nativa da Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax; vacina de proteína Spike recombinante com adjuvante Advax™ da Vaxine Pty Ltd/Medytox; vacina de proteína Spike estabilizada com adjuvante MF59 da University of Queensland/CSL/Seqirus; vacina S-2P protein + CpG 1018 da Medigen Vaccine Biologics Corporation/NIAID/Dynavax; vacina de subunidade proteica + adjuvante (RBD + adjuvante) do Instituto Finlay de Vacinas, Cuba; vacina de peptídeos da FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo; vacina RBD (produção de baculovírus expressa em células Sf9) do West China Hospital, Sichuan University; vacina com peptídeos HLA-DR do hospital universitário de Tuebingen; vacina para RBD para proteína S1 da COVAXX; vacina baseada em vetor de sarampo do Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg CVR/ Merck Sharp & Dohme; vacina intranasal baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) para gripe da Beijing Wantai Biological Pharmacy/Xiamen University; LNP-nCoVsaRNA da Imperial College London; vacina de mRNA da Academia de Ciências Militares do Exército de Libertação Popular (PLA)/Walvax Biotech; e, por fim, a vacina de partícula semelhante a vírus (VLD) derivada de planta com adjuvante GSK ou Dynavax da empresa Medicigo Inc.³

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

25-HIDROXIVITAMINA D

COORTE RETROSPECTIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

O estudo teve como objetivo avaliar se as concentrações plasmáticas de 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) estão associadas à síndrome respiratória aguda na COVID-19. Mais de 190.000 participantes de todos os 50 estados dos EUA, positivos para SARS-CoV-2, diagnosticados entre meados de março a meados de junho de 2020, e com resultados correspondentes de 25 (OH) D de 12 meses anteriores foram incluídos. Os dados do CEP residencial foram solicitados para relacioná-los aos dados do Censo dos EUA e serem feitas análises de latitude geográfica e distribuição da doença por raça/etnia. Um total de 191.779 participantes foram incluídos (idade mediana, 54 anos [intervalo interquartil 40,4–64,7]; 68% do sexo feminino. A taxa de positividade do SARS-CoV-2 foi de 9,3% (IC 95% 9,2–9,5%) e a média ajustada sazonalmente para 25 (OH) D era de 31,7 (SD 11,7). A taxa de positividade do SARS-CoV-2 foi maior nos 39.190 pacientes com valores deficientes de 25 (OH) D (< 20 ng/mL) (12,5%, IC 95% 12,2–12,8%) do que nos 27.870 pacientes com “valores adequados” (30–34 ng/mL) (8,1%, IC 95% 7,8–8,4%) e 12.321 pacientes com valores maiores ou igual a 55 ng/mL (5,9%, 95% C.I. 5,5–6,4%). A associação entre os níveis de 25 (OH) D e a positividade do SARS-CoV-2 foi melhor

ajustada pela regressão polinomial de segunda ordem ponderada, que indicou forte correlação na população total ($r^2 = 0,96$) e em análises estratificadas por todos os fatores demográficos estudados. A associação entre menores taxas de positividade para SARS-CoV-2 e maiores níveis circulantes de 25 (OH) D permaneceu significativa em um modelo logístico multivariável ajustado para todos os fatores demográficos incluídos (*odds ratio* ajustado 0,984 por incremento de ng/mL, IC 95% 0,983–0,986 ; $p < 0,001$). Segundo os autores, a positividade do SARS-CoV-2 está forte e inversamente associada aos níveis circulantes de 25 (OH) D, uma relação que persiste em latitudes, raças/etnias, de ambos os sexos e faixas etárias.⁴

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JB Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 9 de 11 critérios. Os autores não apresentam fatores de confusão do estudo e que podem ter implicações nos resultados, como a existência de doenças prévias. Da mesma forma, eles não propõem estratégias para lidar com esses fatores.

CLOROQUINA E AZITROMICINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ REPÚBLICA DEMOCRÁTICA DO CONGO

Trata-se de um estudo retrospectivo com o objetivo de descrever as características clínicas e resultados da infecção por SARS-CoV-2 na República Democrática do Congo, África. Para isso, avaliaram dados de 766 casos confirmados de COVID-19 em sete hospitais na cidade de Kinshasa. Desses, 500 (65,6%) eram do sexo masculino, com mediana de idade de 46 (IQR: 34–58) anos. Cento e noventa e um (25%) pacientes apresentavam doença grave/crítica que necessitou de internação em unidade de terapia intensiva (UTI). A mortalidade hospitalar geral foi de 13,2% (IC 95%: 10,9–15,8) e quase 50% dentre aqueles na UTI. Os fatores de risco independentes para morte foram idade menor que 20 anos (razão de risco ajustada [aHR] = 6,62, IC 95%: 1,85–23,64), 40 a 59 anos (aHR = 4,45, IC de 95%: 1,83–10,79) e acima de 60 anos (aHR = 13,63, IC 95%: 5,70–32,60) em comparação com aqueles com 20-39 anos. Além disso, obesidade (aHR = 2,30, IC 95%: 1,24–4,27) e doença renal crônica (aHR = 5,33, 95 % CI: 1,85–15,35) também foram associados a maior mortalidade. A mortalidade em pacientes que receberam oxigênio suplementar foi maior do que entre aqueles que não receberam (37,6% versus 2,1%, respectivamente, $p < 0,001$). Quanto ao tratamento, os autores reportam que os pacientes que receberam cloroquina (CQ) ou azitromicina (AZ) tiveram mortalidade significativamente menor do que aqueles que não receberam esses medicamentos (11,0% versus 29,2%, respectivamente, $p < 0,001$). Além disso, os pacientes que receberam CQ/AZ tiveram uma redução de 74% no risco de morte em comparação com aqueles que não receberam (aHR = 0,26, IC 95%: 0,16–0,42). Os autores reportam, no entanto, que na análise de modelo estrutural marginal, não houve diferença estatisticamente significativa nas chances de melhora clínica (*odds ratio* ajustada [aOR] = 1,53, IC de 95%: 0,88–2,67, $p = 0,132$) nem risco de morte (aOR = 0,65, 95% CI: 0,35–1,20) ao comparar o uso de CQ/AZ a outros regimes de tratamento. Assim, concluem que a alta mortalidade entre pacientes com idade menor 20 anos, e com doença grave ou crítica, é uma grande preocupação e requer mais pesquisas para confirmação e intervenções direcionadas.⁵

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 09 de 11 critérios foram atendidos. Além das limitações inerentes a estudos observacionais descritivos e retrospectivos, como a não obtenção dos dados de todos os pacientes, os autores não relataram fatores de confusão e/ou estratégias para lidar com eles, uma vez que trata-se de um estudo descritivo.

CORTICOSTEROIDES

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ ARÁBIA SAUDITA

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise com o objetivo de avaliar a associação entre a corticoterapia sistêmica (CTS) e desfechos de pacientes com a COVID-19. Assim, buscas foram realizadas nas bases de dados Medline, Embase, EBM Reviews, Scopus, Web of Science, e bases de preprints, até 20 de julho de 2020, e foram incluídos 20 estudos: um ensaio clínico randomizado (ECR) e 19 estudos de coorte (16.977 pacientes hospitalizados). Dez estudos (1 ECR, 9 coortes) avaliaram o efeito da CTS na mortalidade a curto prazo em pacientes hospitalizados com a COVID-19. O RR ajustado combinado foi de 0,91 (IC de 95% 0,71–1,16, $I_2 = 82,23\%$), indicando que não há associação significativa entre CST e mortalidade, mesmo quando avaliados por diferentes estágios de gravidade da doença. Quatro estudos de coorte examinaram o efeito da CTS no desfecho composto de morte, admissão na UTI e necessidade de ventilação mecânica (RR: 0,41; IC de 95%: 0,23–0,73; $I_2 = 78,69\%$) e seis estudos de coorte examinaram o efeito da CST na eliminação viral retardada, dos quais o RR ajustado combinado foi de 1,47 (IC de 95%: 1,11–1,93, $I_2 = 43,38\%$). Assim, os autores concluem que as evidências atualmente disponíveis sugerem que a CTS não foi associada à redução na mortalidade em curto prazo e com um possível atraso na eliminação viral em pacientes hospitalizados com COVID-19 de diferentes gravidades. No entanto, os resultados discordantes entre o único RCT e estudos observacionais, bem como a heterogeneidade observada entre os estudos observacionais, pedem cautela no uso de dados observacionais e sugerem a necessidade de mais RCTs para identificar as características clínicas e bioquímicas da população de pacientes que poderia se beneficiar da CTS.⁶

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR-2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo atendeu 13 de 16 critérios. As limitações observadas foram a falta de registro prévio do protocolo adotado para condução do estudo; os estudos excluídos não foram apresentados e a fonte de financiamento dos estudos avaliados não foi mencionada.

CORTICOSTEROIDE (METILPREDNISOLONA)

COORTE RETROSPECTIVA \ ESPANHA

Nesta coorte retrospectiva, os pesquisadores procuraram avaliar a influência de pulsos de corticosteroides sobre a mortalidade em 60 dias, a admissão em UTI, e a permanência hospitalar em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave. Para tal, conduziram um estudo observacional em três hospitais universitários na Espanha, onde selecionaram pacientes com COVID-19 confirmada e envolvimento pulmonar ($PO_2/FiO_2 < 300$), expostos a pulsos de corticosteroides administrados em dose diária de 125 a 500 mg de metilprednisolona intravenosa, por dois a cinco dias. Os pesquisadores realizaram um pareamento por escore de propensão (propensity score matching - PSM) entre os pacientes tratados e não tratados, ajustando covariáveis que modificam a probabilidade de receber a intervenção, ou seja, de ser tratado com corticosteroides. Em seguida, utilizaram um modelo de regressão de Cox no grupo de pacientes pareados, no intuito de considerar os fatores que afetam a mortalidade. Como resultados, foi informado que, de 2.933 pacientes, 257 preencheram os critérios de inclusão e exclusão, onde 124 pacientes usavam pulsos de corticosteroide e 133 não. Observou-se que 30,3% (37/122) dos pacientes morreram no grupo que recebeu pulsos de corticosteroide e 42,9% (57/133) na coorte não exposta. Segundo os autores, essa diferença (12,6%) foi estaticamente significativa (log-rank 4,72, $p = 0,03$). As diferenças de mortalidade permaneceram no grupo pareado (log-rank 5,31, $p = 0,021$) e ainda foram significativas após um modelo de regressão de Cox (Hazard Ratio [HR] para pulsos de corticosteroide 0,561, $p = 0,039$). Não houve diferenças significativas na taxa de admissão em terapia intensiva ($p = 0,173$). O tempo de internação foi maior no grupo que recebeu corticosteroide ($p < 0,001$). Como conclusões, os autores alegam que este estudo fornece evidências de que o tratamento com pulsos de corticosteroide pode reduzir significativamente a mortalidade em pacientes com COVID-19 grave. Segundo os autores, os critérios estritos de inclusão e exclusão adotados neste estudo estabelecem um quadro confiável para comparar a mortalidade em grupos expostos e não expostos aos corticosteroides.⁷

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. Um critério não foi aplicado uma vez que o acompanhamento dos pacientes foi completo. De acordo com os próprios autores, trata-se de um estudo de natureza observacional retrospectiva, onde não houve randomização dos pacientes para receberem a exposição de interesse, portanto, não se pode excluir a possibilidade de que fatores de confusão desconhecidos podem ter sido ignorados.

CORTICOSTEROIDES (GLICOCORTICOIDES)

COORTE RETROSPECTIVA \ CHINA

Este estudo teve como objetivo determinar se a terapia com glicocorticoide (GC) prolongaria o tempo de depuração do SARS-CoV-2. Foram analisados os dados clínicos de 684 pacientes adultos com infecções por SARS-CoV-2 confirmadas por RT-PCR em amostras coletadas entre janeiro e março de

2020 em dois hospitais de Wuhan, China. Todos os pacientes receberam tratamento padrão, incluindo terapia antiviral, oxigenoterapia e suporte sintomático. Foram coletados dados demográficos, laboratoriais na admissão e alta, tratamento com GC e prognóstico dos pacientes. Novos testes de RTPCR foram realizados a cada 2-3 dias. Para pacientes com COVID-19 grave, os testes de RT-PCR foram realizados a cada 4-5 dias. Uma vez que a terapia com GC era geralmente empregada em pacientes criticamente doentes, o efeito da terapia com GC foi analisado separadamente para pacientes com gravidades diferentes. Para os pacientes do tipo leve, 30 (6,1%) casos receberam tratamento com GC e 460 (93,1%) casos não receberam. Para os pacientes do tipo grave e crítico, 72 (40%) casos estavam no grupo GC e 108 (60%) casos no grupo não GC. A metilprednisolona foi o glicocorticoide mais utilizado na dose de 1–2 mg/kg/dia por 3 a 5 dias de acordo com a gravidade da doença. A terapia com GC aumentou os dias de internação, mas não teve efeito no tempo de depuração viral. Para os pacientes graves e críticos, o tempo médio de depuração do RNA viral no grupo GC foi de 26 dias (IQR 17–42 dias), enquanto o tempo de depuração do RNA viral no grupo não GC foi de 25,5 dias (IQR 13–39 dias). Além disso, o tratamento com GC não teve efeito nas contagens de linfócitos periféricos, incluindo células T CD4, células T CD8, células NK e células B. Segundo os autores, a terapia com GC não altera a depuração viral e a contagem de linfócitos periféricos em pacientes com COVID-19. No entanto, ensaios controlados randomizados bem desenhados e em grande escala são necessários para confirmar os resultados.⁸

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 8 de 11 critérios. Os autores não discutem as limitações do estudo observacional retrospectivo e os fatores de confusão, além de não apresentarem estratégias para lidar com eles. Todos os pacientes receberam tratamento padrão para COVID-19, como anti-inflamatórios, antivirais e antibióticos, além de antipiréticos, mas não é discutido a distribuição desses tratamentos dentro de cada grupo e como eles podem ter influenciado os desfechos avaliados. Além disso, os autores poderiam ter proposto análise estatística multivariada para lidar com os diferentes fatores e grupos avaliados no estudo.

CORTICOSTEROIDE (METILPREDNISOLONA)

COORTE RETROSPECTIVA \ CHINA

Este estudo teve como objetivo investigar a associação entre a corticoterapia e a duração das depurações do vírus SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19 leve. Para isso, 82 pacientes foram identificados em dois centros médicos na China, entre 13 de janeiro e 29 de fevereiro de 2020. As características basais desses pacientes e as durações da depuração do RNA viral, avaliadas por RT-PCR, foram comparadas entre 2 grupos de pacientes: os que receberam, e os que não receberam terapia com corticosteroides. Os efeitos independentes da corticoterapia na duração da depuração do RNA viral foram estimados por modelos lineares generalizados. Os desfechos principais avaliados foram o tempo para primeira depuração do RNA viral (tempo para primeiro resultado negativo) e

o tempo para depuração persistente de RNA (tempo para três RNA negativos consecutivos, com pelo menos 24 horas de intervalo por vez). As durações entre a depuração do RNA viral (primeira depuração e depuração persistente) e o início dos sintomas da COVID-19, ou o início da terapia com corticosteroides, foram comparadas por análise univariada. Como resultados, os autores informaram que, dos 82 pacientes com infecção leve, 40 eram do sexo masculino (48,8%), com mediana de idade de 49 anos (intervalo interquartil, IQR 36–61). Entre esses pacientes, 36 (43,9%) receberam corticoterapia (metilprednisolona). A duração mediana entre o início dos sintomas da COVID-19 para o uso de corticosteroides foi de 8 dias (IQR 6–9) e a duração mediana do uso de esteróides foi de 7,5 dias (IQR 5–13). A dose diária mediana de corticosteroide foi de 40 mg/dia (IQR 28–50), enquanto que a dose máxima mediana foi de 55 mg (IQR 40–80). Os resultados dos modelos multivariados, ajustados para covariáveis como idade, sexo, ventilação mecânica invasiva e progressão da doença, mostraram que os efeitos dos corticosteroides não foram significativos em relação às durações entre o início dos sintomas da COVID-19 para a primeira depuração de RNA viral [β 2,48, IC 95%-0,42 a 5,38, $p = 0,0926$], e para a depuração persistente de RNA viral (β 1,54, IC 95%-1,41 a 4,48, $p = 0,3016$). Da mesma forma, não houve diferenças significativas em relação às durações entre o início da terapia com corticosteroides até a primeira depuração de RNA (β 2,16, IC de 95%-0,56 a 4,89, $p = 0,1184$) e até a depuração persistente de RNA (β 1,22, IC de 95%-1,52 a 3,95, $p = 0,3787$). Diante dos achados, os autores concluíram que a terapia com corticosteroides em pacientes com COVID-19 leve não foi associada à menor duração da eliminação do SARS-CoV-2, sugerindo que o uso de corticosteroides pode não ser benéfico para pacientes com COVID-19 leve, e deve ser recomendado com prudência na prática clínica. No entanto, alertam que mais estudos são necessários para verificar os resultados desta coorte.⁹

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: os próprios autores reconhecem que o desenho do estudo, observacional e retrospectivo, pode conter viés de memória, especialmente durante a fase de registro de dados pré-hospitalares, e alertam que variáveis dependentes do tempo não foram envolvidas, o que pode causar viés de confusão; em adição, a sensibilidade e especificidade do ensaio de RT-PCR usado para avaliar os desfechos não foram especificadas e isso pode influenciar as avaliações da depuração do RNA viral; o número de participantes incluídos nesta coorte foi limitado, o que pode resultar em falta de poder estatístico, sendo necessárias evidências advindas de estudos clínicos (especialmente ECRs) com um tamanho de amostra maior, para confirmar tais resultados; por fim, pacientes com COVID-19 grave ou crítico não foram incluídos, o que limita a generalização dos resultados desta coorte para essa população de pacientes com COVID-19.

CORTICOSTEROIDES (METILPREDNISOLONA)

COORTE RETROSPECTIVA \ CHINA

O objetivo do estudo foi avaliar o papel de doses baixas de glicocorticoides administrados em curto prazo em pacientes com COVID-19 leve, por meio de um estudo observacional, retrospectivo e centralizado em Kunming, China. Trinta e três casos de COVID-19 leve foram divididos em dois grupos de tratamento (com e sem glicocorticoide – metilprednisolona 1 mg/kg/ dia, no quarto e no quinto dia de admissão hospitalar) e as contagens de linfócitos e células T do sangue periférico foram comparadas entre os grupos de tratamento e 25 indivíduos saudáveis. O tempo médio cumulativo para a taxa de depuração viral de 50% (avaliada por RT-PCR de *swab* nasofaríngeo) foi de $17:7 \pm 5:1$ dias e $13:9 \pm 5:4$ dias no grupo glicocorticoide e no grupo não-glicocorticoide, respectivamente. A contagem absoluta de linfócitos do sangue periférico e a contagem do subconjunto de células T no grupo glicocorticoide foram menores do que no grupo não-glicocorticoide. Quando o RT-PCR ficou negativo em metade dos pacientes, o valor absoluto da contagem de linfócitos do sangue periférico e células T CD4+ do grupo dos glicocorticoides e do não-glicocorticoide não foi significativamente diferente; as células T CD3+ e CD8+ no grupo glicocorticoide foram menores do que as do grupo não-glicocorticoide. A contagem absoluta de linfócitos do sangue periférico, células T CD3+ e células T CD4+ no grupo glicocorticoide foram menores do que as do grupo saudável durante a doença, e as células T CD8+ voltaram ao normal em 19-21 dias da doença. Não houve diferença significativa entre o grupo não-glicocorticoide e o grupo saudável para linfócitos absolutos do sangue periférico e células T CD8 +; além disso, as células T CD3 + e as células T CD4 + foram menores no grupo não-glicocorticoide do que no grupo saudável do dia de internação ao 18º dia e voltou ao normal no período de 19 a 21 dias. A contagem absoluta de linfócitos periféricos ($P = 0,048$, tamanho do efeito $d = 0,727$) e contagem do subconjunto de células T (CD3: $p = 0,042$, tamanho do efeito $d = 0,655$; CD4: $p < 0,01$, tamanho do efeito $d = 0,599$; e CD8: $p = 0,034$, tamanho do efeito $d = 0,550$) no grupo não-glicocorticoide foram maiores do que aqueles no grupo glicocorticoide e a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa. Segundo os autores, este estudo mostra que baixas doses de glicocorticoides em de curto prazo não influencia negativamente o resultado clínico e não altera a depuração final do ácido nucleico viral em pacientes com COVID-19 leve¹⁰

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 8 de 11 critérios. Os participantes do estudo foram distribuídos entre os grupos tratados (com ou sem glicocorticoide) e controle (sem COVID-19) por meio de avaliações que diferem entre si. O grupo controle passou apenas por uma avaliação física para constatação da não-infecção por SARS-CoV-2, mas alguns desses pacientes podiam ter sido casos assintomáticos. Outros fatores de confusão, antivirais (lopinavir/ritonavir (200 mg 2x/dia), terapia de suporte com oxigênio, antipiréticos e antibióticos também foram administrados nos pacientes de acordo com a necessidade. Esses fatores, sozinhos ou combinados entre eles, não foram considerados pelos autores e podem ter impacto sobre a evolução clínica da COVID-19.

CORTICOSTEROIDES (METILPREDNISOLONA, PREDNISOLONA, DEXAMETASONA E/OU HIDROCORTISONA)

COORTE RETROSPECTIVA \ CHINA

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo que teve como objetivo investigar a associação entre a terapia com corticosteroides e a mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19. Para tal, os pesquisadores incluíram 646 pacientes adultos (≥ 18 anos) com pneumonia por SARS-CoV-2 confirmada, que apresentaram um dos desfechos de interesse (morte ou alta), entre 29 de dezembro de 2019 e 15 de fevereiro de 2020. Os pacientes tratados com corticosteroides foram comparados com pacientes que não utilizaram corticoterapia, por meio de um escore de propensão (1:1). O modelo multivariável de riscos proporcionais de COX foi usado para estimar a associação entre o tratamento com corticosteroides e a mortalidade hospitalar. O tratamento sistêmico com corticosteroides foi definido como a administração de, pelo menos, uma dose intra-hospitalar de metilprednisolona, prednisolona, dexametasona e/ou hidrocortisona, por via oral ou intravenosa. A dose recomendada de corticosteroide foi baixa a moderada ($\leq 0,5$ - 1 mg/kg por dia de metilprednisolona ou equivalente, ou ≤ 80 mg por dia). Como resultados, foi informado que, entre os 646 pacientes avaliados, a taxa de mortalidade intra-hospitalar foi maior em 158 pacientes com administração de corticosteroides (72/158, 45,6% vs. 56/488, 11,5%, $p < 0,0001$). Contudo, após a análise da comparação pelo escore de propensão, não foram observadas diferenças significativas no óbito hospitalar entre pacientes com e sem tratamento com corticosteroides (47/124, 37,9% vs. 47/124, 37,9%, $p = 1,000$). Pacientes que receberam corticosteroides antes de necessitarem de oxigenoterapia nasal de alto fluxo ou ventilação mecânica, apresentaram uma taxa de mortalidade hospitalar menor do que os pacientes que não receberam corticosteroides (17/86, 19,8% vs. 26/86, 30,2%, log rank $p = 0,0102$), contudo, o tempo desde a admissão até a melhora clínica foi mais longo (13 [IQR, 10 ~ 17] dias vs. 10 [IQR, 8 ~ 13] dias; $p < 0,001$). Por fim, usando o modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, considerando exposições variáveis no tempo em pares combinados, a corticoterapia não foi associada à mortalidade. Como conclusões, os autores informaram que o uso de corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19 não foi associado a uma diferença na mortalidade, após o ajuste para fatores de confusão. Com várias questões em aberto, os autores defendem que mais investigações ainda são necessárias para confirmar esses resultados.¹¹

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: embora tenha sido descrito que fatores de confusão como idade, sexo, contagem de linfócitos, estado de gravidade da doença e tratamento antiviral, foram considerados, não se pode excluir a possibilidade de fatores de confusão residuais, como comorbidades ou outros tratamentos coadministrados, não terem sido considerados nas análises; não fica claro qual foi o tempo de acompanhamento dos pacientes, nem se todos eles tiveram esse acompanhamento completo, ou se estratégias para lidar com possíveis perdas de seguimento foram utilizadas.

FAVIRAVIR E HIDROXICLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ EGITO

Neste artigo, os autores descreveram os resultados de um ensaio clínico de fase 3, randomizado aberto e controlado, que teve como objetivo explorar a segurança e eficácia do favipiravir (FPV) no tratamento de casos leves e moderados de COVID-19, em comparação com a hidroxicloroquina (HCQ) mais oseltamivir. Para tal, 100 pacientes foram recrutados entre 18 de abril e 18 de maio de 2020, e randomizados na proporção de 1:1, onde 50 pacientes receberam FPV (3.200 mg no dia 1, seguido de 600 mg duas vezes ao dia, dos dias 2 ao 10), e os outros 50 pacientes receberam 800 mg de HCQ no dia 1, seguida de 200 mg duas vezes ao dia, dos dias 2 ao 10, e oseltamivir por via oral (75 mg/12 horas/dia, durante 10 dias). Os desfechos primários avaliados foram a realização de dois testes sucessivos de PCR negativos para SARS-CoV-2, com 48 horas de intervalo, normalização da temperatura corporal em 48 horas, melhora das anormalidades radiológicas no dia 14 e taxa de alta do hospital. Os desfechos secundários foram normalização da proteína C reativa (PCR) e níveis séricos de ferritina. Como resultados, os autores informaram que, dos 100 participantes incluídos, profissionais de saúde representaram 70% no grupo que recebeu FPV e 62% no grupo da terapia baseada em HCQ. O contato direto com um caso confirmado de COVID-19 foi relatado por 74% e 72% dos pacientes tratados no grupo FPV e terapia baseada em HCQ, respectivamente. Ambos os braços eram comparáveis em relação às características demográficas e comorbidades. O início médio da negatividade para SARS CoV-2 no exame de PCR foi de 8,1 e 8,3 dias no grupo HCQ e no grupo FPV, respectivamente. 55,1% daqueles no braço HCQ tornaram-se PCR negativos em/ou antes do 7º dia do diagnóstico, em comparação com 48% no braço com favipiravir ($p = 0,7$). Quatro pacientes no braço FVP desenvolveram elevação transitória de enzimas hepáticas (transaminases), por outro lado, azia e náuseas foram relatadas em cerca de 20 pacientes no braço HCQ. Apenas um paciente no braço HCQ morreu após desenvolver miocardite aguda, que resultou em insuficiência cardíaca aguda. Em conclusão, os autores alegam que o FPV é uma alternativa segura e eficaz à HCQ em pacientes com COVID-19 leve ou moderada. Informam que o favipiravir pode ser usado com segurança durante o isolamento domiciliar para casos leves a moderados, porém a segurança da hidroxicloroquina para o isolamento do tratamento domiciliar ainda é questionável. Por fim, recomendam a realização de mais estudos sobre o papel do favipiravir no tratamento de pacientes com COVID 19 grave.¹²

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado a alto. 1. Geração da sequência aleatória: um esquema de randomização em blocos foi gerado por software de computador. (baixo risco de viés); 2. Ocultação de alocação: informação insuficiente sobre o método utilizado para ocultar a sequência aleatória, (risco de viés incerto); 3. Cegamento de participantes e profissionais: estudo não cego e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; (alto risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: informação insuficiente sobre as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: Não houve perda significativa de dados dos desfechos; (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: os desfechos de interesse da revisão foram reportados de forma incompleta, (alto risco de viés); 7. Outras fontes de viés: alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo; estudo aberto, onde o registro da posologia diária dos medicamentos do estudo eram anotados em diários pelos próprios pacientes (risco de viés de memória e de aferição); embora os pacientes tenham sido classificados de acordo com a severidade da COVID-19, não há informação sobre o tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento com as exposições de interesse; os próprios autores reconhecem que o número de pacientes incluídos foi baixo, segundo eles, devido à disponibilidade limitada de favipiravir. Informa-se ainda que o estudo foi financiado pela indústria farmacêutica produtora do favipiravir no Egito. Por fim, informa-se que esta é uma publicação pré-impressa, ou seja, que ainda não foi avaliada por pares.

GLUTATIONA, INOSINA E POTÁSSIO

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ RUSSIA

Trata-se de um estudo prospectivo, aberto, de baixa intervenção, que teve como objetivo avaliar a segurança e a eficácia da profilaxia pré-exposição (PrEP) com medicamentos combinados em aerossol (glutaciona, inosina e potássio) em 99 profissionais de saúde que tiveram alto risco de exposição a pacientes com COVID-19. A incidência de infecção por SARS-CoV-2 entre os usuários desses medicamentos combinados em aerossol foi comparada com 268 profissionais de saúde não tratados profilaticamente no mesmo hospital. Os participantes elegíveis receberam uma combinação em aerossol composta por 21,3 mg/ml de glutaciona, 8,7 mg/ml de inosina em solução de potássio (107 mM, pH 5,5), por 14 dias. A medicação combinada foi auto-administrada como um aerossol usando um nebulizador pessoal de mão. Os participantes foram instruídos a realizar quatro sessões de inalação por dia com 4 horas entre as sessões. Os dados sobre adesão ao tratamento e eventos adversos foram coletados no dia 7 e no dia 14; informações adicionais de acompanhamento foram solicitadas até o dia 28. O desfecho principal avaliado foi a frequência de casos de SARS-CoV-2 confirmados em laboratório, definidos como indivíduos com testes genéticos (RT-PCR) ou imunológicos positivos durante o período do estudo. A idade média dos participantes foi de 27 anos (IC 95%: 25,3 a 28,7), 69% eram do sexo feminino e 52% eram enfermeiras (51/99). Durante o período do estudo, nenhum evento adverso sério foi observado

no grupo tratado profilaticamente; eventos adversos comuns ocorreram em cinco participantes (5%) e incluíram cefaleia, em dois participantes (2%), coceira na garganta, em dois participantes (2%) e tosse seca, em um participante (1%); todas foram reações leves e transitórias, com duração não superior a 30 minutos durante ou após a sessão de inalação. A incidência total de infecção por SARS-CoV-2 detectada no grupo tratado com glutatona, inosina e potássio foi de 2% (2/99; IC 95%: 0,3% a 7,1%), o que foi significativamente menor do que a taxa de infecção ou soropositividade no grupo de comparação, que foi de 9% (24/268; IC 95%: 5,8% a 13,0%; $p = 0,02$). Segundo os autores, essas descobertas podem ser usadas para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 ou para apoiar pesquisas novas e em andamento sobre tratamentos mais eficazes contra a COVID-19.¹³

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*, 7 de 9 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: Não há informação sobre o tempo decorrido entre a exposição dos profissionais de saúde e o início da profilaxia com os medicamentos combinados em aerossol. Não há informação sobre os critérios utilizados para definir alto risco de contato dos profissionais de saúde. A população estudada é jovem (média de idade de 27 anos) o que pode limitar a generalização dos resultados para populações mais velhas. Não há informação sobre o método utilizado para calcular o tamanho amostral. Não houve controle dos fatores de confusão, como comorbidades, idade, sexo, tempo/grau de exposição, tratamentos coadministrados, etc., nas análises conduzidas. Por fim, informa-se que esta é uma publicação pré-impressa, ou seja, que ainda não foi avaliada por pares.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Trata-se de uma revisão sistemática conduzida para avaliar as evidências acerca da eficácia da hidroxicloroquina (HCQ) utilizada no início do curso da COVID-19. Para tal, os pesquisadores realizaram buscas em bases de dados, como PubMed, Cochrane, EmBase; e no Google Scholar e Google, no intuito de selecionar todos os estudos sobre HCQ utilizada sozinha, e também em combinação com azitromicina e/ou zinco, para o tratamento de pacientes com COVID-19. Isso incluiu artigos pré-impresos e relatórios preliminares de estudos maiores sobre a COVID-19. Como resultados, 43 estudos foram selecionados. Desse total, 11 avaliaram a eficácia da HCQ em pacientes ambulatoriais ou em hospital-dia e, segundo os autores, todos relataram resultados positivos. No entanto, em dois desses estudos (2/11) os desfechos positivos, embora clinicamente importantes (diminuição do risco de hospitalização e melhora na resolução dos sintomas), não foram estatisticamente significativos. Destaca-se que dos 11 estudos, 7 eram artigos pré-impresos, não revisados por pares. Foram encontrados mais 32 estudos sobre tratamento com HCQ em pacientes hospitalizados com COVID-19, onde 17 eram também artigos pré-impresos; 14/32 relataram bons resultados, 15/32 relataram nenhuma melhora e 3/32 relataram resultados piores e 14/32 relataram o tempo de início do tratamento em que a HCQ foi iniciada. Em nove estudos, a HCQ foi administrada dentro de 48 horas após a admissão hospitalar. Em seis desses

nove, houve melhora. Em três deles, nenhuma melhora foi observada. Em cinco estudos, a HCQ foi administrada com mais de 48 horas após a admissão hospitalar ou na UTI. Diante dessas observações, os autores concluíram que a HCQ parece ser consistentemente eficaz para o tratamento da COVID-19 quando usada no início do curso da doença, em ambiente ambulatorial, e geralmente é mais eficaz quanto mais cedo é usada. Ademais, os autores informam que a HCQ teve eficácia contra COVID-19 na maioria dos estudos incluídos nesta revisão, e que não há estudos imparciais mostrando um efeito negativo do tratamento com HCQ na COVID-19. Por fim, afirmam que a HCQ parece ser segura para o tratamento da COVID-19 quando usada com responsabilidade.¹⁴

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 3 de 16 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: a questão de pesquisa e os critérios de inclusão desta revisão não incluíram todos os componentes do acrônimo PICO; não fica claro se foram priorizados estudos onde a intervenção (HCQ) foi comparada a um grupo controle, nem quais foram os desfechos priorizados nos estudos selecionados. Não houve registro do protocolo da revisão, antes de sua realização; os autores não explicaram claramente quais desenhos de estudos foram selecionados para compor esta revisão; a seleção dos estudos e extração dos dados não foram realizadas em duplicata; apesar de mencionarem as bases de dados utilizadas, não há nenhuma outra informação sobre as estratégias de busca utilizadas, como período compreendido pela revisão, palavras-chave utilizadas, restrições de publicações justificadas, etc.; os autores não forneceram uma lista de estudos excluídos, nem justificaram as exclusões; os autores não usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés dos estudos individuais incluídos, nem levaram em consideração o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão; não há informação sobre o financiamento dos estudos incluídos; não há explicação nem discussão satisfatórias sobre qualquer heterogeneidade observada nos resultados dos estudos incluídos nesta revisão; não há informação sobre as posologias de HCQ utilizadas, nem informação exata sobre o período entre o início dos sintomas e o início da administração da HCQ em todos os estudos incluídos. Por fim, informa-se que esta é uma publicação pré-impressa, ou seja, que ainda não foi avaliada por pares.

HIDROXICLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ TURQUIA

Neste artigo, os autores apresentam os resultados preliminares de um estudo que avaliou o tratamento profilático de 3 dias com hidroxicloroquina (HCQ), administrado a profissionais de saúde que tiveram contato de alto risco com pacientes com a COVID-19. Para tal, foram incluídos no estudo 208 profissionais de saúde, entre as datas de 25 de março a 25 de abril de 2020, com histórico de contato com pacientes com COVID-19. Os funcionários foram avaliados e classificados em 3 grupos: baixo risco ($n = 21$, 10,1%), risco moderado ($n = 49$, 23,6%) e alto risco ($n = 138$, 66,3%) de contato, de acordo com o Algoritmo de Risco de Contato incluído nas Diretrizes de Avaliação dos Trabalhadores

da Saúde da Turquia. O tratamento com HCQ de três dias foi iniciado nos 138 profissionais de saúde considerados de alto risco. O regime de tratamento administrado foi 400 mg x 2/dia, no primeiro dia, seguido de 200 mg x 2/dia, no segundo e terceiro dias. As taxas de positividade para COVID-19 foram analisadas de acordo com os 3 grupos de risco de contato. Como resultados, os três grupos apresentavam diferenças estatisticamente significativas entre as idades ($p < 0,01$). A média de idade, em anos (DP) do grupo de risco moderado ($31,54 \pm 6,53$) foi significativamente menor do que a dos grupos de baixo ($38,57 \pm 11,04$) e alto ($35,94 \pm 9,80$) risco de contato, respectivamente ($p = 0,013$; $p = 0,015$; $p < 0,05$). Os pesquisadores observaram que houve uma diferença significativa entre as taxas de positividade para COVID-19 de acordo com os grupos de risco de contato ($p < 0,05$). De acordo com o texto do artigo, enquanto a taxa de positividade para COVID-19 foi de 8,7% no grupo de alto risco, essa taxa foi de 22,4% no grupo de risco moderado e 14,3% no grupo de baixo risco. Os autores concluíram que as recomendações sobre a hidroxiclороquina para profilaxia pós-exposição variam e alegam que a hidroxiclороquina pode ser um possível agente eficaz na profilaxia pós-exposição, e acreditam que a realização de estudos semelhantes em amostras maiores pode trazer benefícios significativos aos indivíduos e à saúde pública.¹⁵

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JB Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*, 5 de 9 critérios foram atendidos. A principal limitação do estudo é não ter incluído um grupo controle para comparar a incidência de casos positivos para COVID-19, entre profissionais de saúde com alto risco de exposição a pacientes com COVID-19 (tratados x não tratados com HCQ). Não há informação sobre o tempo decorrido entre a exposição dos profissionais de saúde e o início da profilaxia com HCQ. Os critérios para definição de baixo, médio ou alto risco de contato não estão claros no estudo, nem é possível verificar se o método utilizado para essa classificação é válido e confiável. Não há informação sobre o método utilizado para calcular o tamanho amostral. Em adição, os próprios autores reconhecem que o número de participantes incluídos no estudo foi baixo. As taxas de positividade para COVID-19 informadas no resumo do artigo (alto risco: 9,4%, risco moderado: 16,3%, baixo risco: 14,3%) estão diferentes das que foram descritas no texto e na tabela de resultados (alto risco: 8,7%, risco moderado: 22,4%, baixo risco: 14,3%), dessa forma, não é possível saber ao certo quais informações estão corretas. Foi informado que os resultados de longo prazo do estudo ainda não estão disponíveis, uma vez que o acompanhamento dos participantes ainda continua, contudo, as diferenças entre os grupos em termos de acompanhamento não foram adequadamente descritas, nem analisadas.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ ARÁBIA SAUDITA

Trata-se de um estudo de coorte envolvendo 161 pacientes com COVID-19 confirmada, conduzido retrospectivamente entre 1 de março e 20 de maio de 2020, que teve como objetivo comparar os efeitos da hidroxiclороquina (HCQ) versus tratamento padrão (TP) sobre os seguintes desfechos:

tempo de internação hospitalar (em dias), admissão na UTI e uso de ventilação mecânica. Para tal, pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) hospitalizados com COVID-19 foram classificados em dois grupos, de acordo com o tipo de tratamento: no grupo intervenção, os pacientes foram tratados com HCQ; no grupo controle, os pacientes foram tratados com outros tratamentos antivirais ou antibacterianos (tratamento padrão) de acordo com os protocolos do Ministério da Saúde (MS) da Arábia Saudita. Cada paciente elegível foi acompanhado desde o momento da admissão até o momento da alta. Os autores informaram que estimaram as diferenças no tempo de internação hospitalar e no tempo na UTI entre o grupo HCQ e o grupo de cuidados padrão (SC) usando uma regressão linear generalizada multivariada. As diferenças na admissão à UTI e ventilação mecânica foram comparadas por meio de regressão logística. Todos os modelos foram ajustados para as variáveis de idade e sexo. Dos 161 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, 95 (59%) receberam HCQ e 66 (41%) receberam TP. Segundo os autores, o tempo de internação hospitalar e o tempo em UTI para pacientes que receberam tratamento com base em HCQ foram menores do que aqueles que receberam TP. Da mesma forma, houve menos necessidade de admissão na UTI e ventilação mecânica entre os pacientes que receberam tratamento baseado em HCQ em comparação com o TP (8,6% vs. 10,7 e 3,1% vs. 9,1%). No entanto, a análise de regressão não mostrou diferença significativa entre os dois grupos de pacientes, em relação aos desfechos avaliados. Diante dos achados, os autores concluíram que a HCQ teve um efeito modesto sobre o tempo de internação hospitalar e número de dias na UTI em comparação com o tratamento padrão, porém alertam que esses resultados devem ser interpretados com cautela. Por fim, os autores afirmam que estudos observacionais maiores e ensaios clínicos randomizados que avaliem a eficácia da HCQ em pacientes com COVID-19 são necessários.¹⁶

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 07 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: os únicos fatores de confusão ajustados nas análises estatísticas foram idade e sexo; foi observado que fatores de confusão relevantes, como comorbidades, tempo entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar, tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento, posologias e esquemas distintos de tratamento coadministrados à HCQ, e severidade da COVID-19, não foram identificados, nem considerados nas análises. Em adição, não fica claro qual foi a posologia de HCQ utilizada pelos pacientes incluídos na revisão; da mesma forma, as posologias dos vários medicamentos utilizados em associação com HCQ, ou no protocolo de tratamento padrão, também não foram informadas; embora tenha sido informado que cada paciente foi acompanhado até o momento da alta hospitalar, esses períodos individuais não foram apresentados no artigo; não fica claro se todos os participantes tiveram o acompanhamento completo, nem se estratégias para lidar com possíveis perdas de seguimento foram utilizadas; os próprios autores reconhecem que este estudo não teve poder suficiente para detectar qualquer diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos, devido ao pequeno tamanho da amostra incluída; por fim, tratase de um estudo realizado em um único centro, o que limita a generalização desses resultados para outras populações de pacientes.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ ÍNDIA

Este estudo de coorte retrospectiva explorou o uso da hidroxiclороquina (HCQ) entre profissionais de saúde em um hospital na Índia, e investigou seu potencial efeito na prevenção da infecção por SARS-CoV-2. Para tal, os pesquisadores realizaram, nas duas primeiras semanas de maio 2020, uma pesquisa online com 106 profissionais de saúde expostos a pacientes com COVID-19, onde alguns desses profissionais fizeram voluntariamente a profilaxia pré-exposição com HCQ, de acordo com as recomendações do Conselho Indiano de Pesquisa Médica (ICMR), e outros não. Após um surto de casos agrupados entre os profissionais de saúde deste hospital- com cerca de 28 profissionais de saúde com teste positivo em um período de duas semanas, todos aqueles profissionais que cumpriram os critérios de contato de alto risco foram colocados em quarentena e testados para COVID-19 entre o dia 7 e o dia 14 de suspeita de exposição. Os dados dos profissionais expostos e não expostos à HCQ foram coletados e o desfecho primário foi a taxa de positividade para SARS-CoV-2, por RT-PCR, comparando entre esses 2 grupos de profissionais. Os autores informaram que as duas coortes eram semelhantes em termos de idade, sexo, comorbidades e exposição à pacientes com COVID-19. Como resultados, dos 106 profissionais de saúde que foram examinados, 54 fizeram uso profilático de HCQ e os 52 restantes não. A análise comparativa da incidência de infecção entre os dois grupos demonstrou que o uso voluntário de HCQ foi associado a uma menor probabilidade de desenvolver infecção por SARS-CoV-2 (4 em 54 profissionais de saúde), em comparação com aqueles que não fizeram uso de HCQ (20 em 52 profissionais), $\chi^2 = 14,59$, $p < 0,001$. Nenhum dos usuários de HCQ notou quaisquer efeitos adversos graves. Os autores concluíram que o consumo voluntário de HCQ como profilaxia pré-exposição por profissionais de saúde está associado a uma redução estatisticamente significativa no risco de infecção por SARS-CoV-2. Por fim, os autores alertam que essas descobertas destacam a necessidade de examinar essa associação em mais detalhes, com uma amostra maior de pacientes, por meio de ensaios clínicos controlados e randomizados.¹⁷

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: embora tenha sido descrito que o controle dos fatores de confusão (idade, sexo, comorbidade e grau/tipo de exposição) foi realizado por estratificação, há a possibilidade de fatores residuais, como tratamentos concomitantes e adesão à terapia profilática, não terem sido considerados nas análises; o tempo de acompanhamento dos participantes não foi informado, portanto, não é possível avaliar se ele foi longo o suficiente para permitir uma observação efetiva dos desfechos; não fica claro se este acompanhamento foi completo para todos os participantes, nem se estratégias para lidar com possíveis perdas de seguimento foram utilizadas; o racional para a estimativa do tamanho amostral não foi apresentado; em adição, a amostragem não aleatória e a medida da exposição foram feitas com base em uma pesquisa online, baseada em respostas voluntárias dos participantes. Dessa forma, não se pode excluir a possibilidade de viés de amostragem e viés de memória no conjunto de dados apresentados. Não há informação sobre a posologia (dose e tempo de administração) da HCQ utilizada na profilaxia dos profissionais incluídos no estudo. Os efeitos adversos que requerem avaliação especial, como bradicardia e intervalo QT prolongado, não foram registrados e os dados foram baseados apenas no histórico dos pacientes. Por fim, tratase de um estudo pré-publicado, ou seja, que ainda não foi avaliado por pares.

HIDROXICLOROQUINA

ANÁLISE POST HOC DE ENSAIO CLÍNICO ARGENTINA

Segundo os autores deste artigo, no início de junho de 2020, pesquisadores da Escola de Medicina da Universidade de Minnesota publicaram o primeiro ensaio prospectivo randomizado, controlado por placebo (ECR), que avaliou o papel da hidroxicloroquina (HCQ) na profilaxia pós-exposição (PEP) contra a COVID-19 (Boulware, *et al.* N Engl J Med, 2020, 383(6): 517–525.) O resultado primário deste ECR, relatado pelos pesquisadores, foi que, dentro de quatro dias após a exposição de risco moderado ou alto ao SARS-CoV-2, a HCQ não mostrou benefícios em relação ao placebo para prevenir doenças compatíveis com a COVID-19 ou infecção confirmada ($p=0,351$, Fisher teste exato). No presente estudo, os autores alegam que a análise simplificada dos pesquisadores de Minnesota levou a uma conclusão incorreta dos dados, e por isso, realizaram uma reanálise do conjunto de dados do estudo de Boulware, *et al.*, aplicando a análise de correspondência múltipla (MCA) e a análise de agrupamento hierárquico (HCA), que, segundo os autores, são métodos de redução de "ruído" usados em grandes conjuntos de dados. Os autores informaram que utilizaram as mesmas medidas de desfecho primário que Boulware, *et al.* (incidência de doença compatível com COVID-19 no dia 14) e o mesmo teste estatístico, como o teste exato de Fisher bilateral e outros. De acordo com essa nova análise, os resultados obtidos indicam que a idade dos indivíduos é um fator determinante na eficácia quimiopreventiva exercida pela HCQ. Assim, em contradição com as conclusões dos autores originais (Boulware, *et al.*), a análise de risco do conjunto completo de dados mostrou que a HCQ exibe um efeito quimiopreventivo para o grupo de indivíduos ≤ 50 anos, que não atinge significância ($p = 0,083$). Porém, desconsiderando a análise do grupo de risco moderado a exposição, os autores confirmam que o grupo de alto risco a exposição ($n = 719$) demonstrou efeito profilático significativo da HCQ na faixa etária abaixo de 50 anos ($p = 0,025$). Também foi demonstrado que, usando a análise de correspondência múltipla (MCA) e o teste de Mantel, diferenças sistemáticas entre os grupos de tratamento e placebo foram observadas, em relação às características clínicas, especificamente asma, e outras comorbidades. Segundo os autores, estas diferenças agem como fatores de confusão, adicionando viés aos dados originais, de modo que o efeito genuíno da HCQ não foi observado em uma análise padrão. Ponderam que, após corrigir essas diferenças, a análise de risco mostrou que a HCQ também é útil como agente profilático para pessoas com mais de 50 anos de idade. Por fim, os autores concluem que este estudo fornece evidências da necessidade de análises de ordem superior (como MCA) na presença de grandes conjuntos de dados que incluem fatores de confusão desconhecidos. Nesse caso, alegam que a conclusão publicada por Boulware, *et al.* - de que a HCQ não previne os sintomas infecciosos do tipo COVID-19- era fundamentalmente falha e deve ser reconsiderada.¹⁸

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de avaliações post hoc de ensaio clínico. Trata-se de uma subanálise "post hoc" não planejada, portanto, não isenta de viés, que utiliza métodos de análises diferentes do utilizados no artigo original para reavaliar os dados de um ensaio clínico com risco de viés moderado a alto. Os próprios autores reconhecem que é relativamente frequente que diferenças de resultados entre os estudos experimentais originais e a análise "post hoc" ocorram, devido a diferentes métodos estatísticos ou analíticos utilizados. Portanto, sugere-se que essas novas avaliações sejam interpretadas com cautela, até que os resultados de ensaios clínicos randomizados e controlados, sobre os benefícios potenciais da hidroxicloroquina na prevenção da COVID-19, estejam disponíveis. Por fim, informa-se que esta é uma publicação pré-imprensa, ou seja, que ainda não foi avaliada por pares.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA) E BLOQUEADORES DE RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA)

COORTE RETROSPECTIVA \ ITÁLIA

O objetivo deste estudo foi investigar a relação entre o uso de inibidores do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (RAAS) e a mortalidade hospitalar por COVID-19. Também foi realizada metanálise atualizada de estudos que os autores julgaram relevantes. Foram avaliados 4.069 pacientes com infecção por SARS-CoV-2, confirmada em laboratório, e hospitalizados em 34 centros clínicos na Itália, de 19 de fevereiro a 23 de maio de 2020. O desfecho primário avaliado foi morte hospitalar, comparando pacientes que receberam IECA ou BRA, com pacientes que não receberam esses fármacos. Os artigos para a metanálise foram selecionados até 13 de julho de 2020. Vinte e oito publicações foram identificadas. Nenhum ensaio clínico randomizado controlado foi incluído e os dados foram combinados usando o método baseado em variância geral. Dos 4.069 pacientes com COVID-19, 13,5% e 13,3% receberam IECA ou BRA, respectivamente. O uso de IECA e BRA não foi associado à mortalidade (razão de risco multivariável (HR) ajustada também para tratamentos COVID-19: HR = 0,96, intervalo de confiança de 95% 0,77–1,20; e HR = 0,89, 0,67–1,19 para IECA e BRA, respectivamente). Os resultados foram semelhantes, restringindo a análise a pacientes hipertensos ($n = 2.057$) (HR = 1,00, 0,78–1,26 e HR = 0,88, 0,65–1,20) ou quando IECA ou BRA foram considerados como um único grupo. A metanálise incluiu 19 estudos (29.057 COVID-19 pacientes adultos, 9.700 com hipertensão), os quais sugerem que o uso de IECA ou BRA não foi associado à gravidade de COVID-19 (agrupado OU: 0,90, IC de 95%: 0,80 a 1,01; baixo nível de heterogeneidade: $I_2 = 5\%$, efeitos aleatórios, Figura 1B). A falta de associação foi confirmada excluindo o estudo CORIST (HR global = 1,25, IC 95%: 0,98–1,60 na Figura 1A e HR geral = 0,86, IC 95%: 0,73 a 1,02 na Figura 1B) e em análises de vários subgrupos, de acordo com tipo de desfecho ou exposição. Os autores concluíram que, tanto o estudo observacional realizado pelo grupo, quanto a metanálise dos estudos selecionados, mostram não haver associação de IECA ou BRA com a gravidade ou mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19.¹⁹

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 6 de 11 critérios. Embora os autores mencionem que a coleta retrospectiva dos dados dos participantes tenha incluído informações demográficas e de condições de saúde dos participantes, eles não apresentam esses dados e como eles se distribuíram entre os grupos. Também não foram apresentadas as doses de RAAS utilizadas nos pacientes com hipertensão e se outros medicamentos também foram usados durante o tratamento da COVID-19. Os autores também não discutem e não apresentam formas de lidar com variáveis de confusão. Todos os pacientes apresentavam hipertensão, faziam uso de RAAS ou outro anti-hipertensivo e também podem ter sido submetidos a terapias com anti-inflamatórios, antivirais ou antibióticos durante a internação. Para a metanálise apresentada no mesmo estudo, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2, o estudo contempla 5 de 16 critérios. Os autores não explicaram os critérios de seleção e exclusão dos estudos. Por exemplo, deixaram de fora da análise os artigos que trazem informações mais robustas, que são os ECR. Embora a seleção dos estudos tenha sido feita em duplicata, não fica claro se a extração dos dados também foi feita seguindo o mesmo critério. Não são descritos, em detalhe, os estudos incluídos na metanálise; não apresentam os possíveis riscos de viés; não mencionam as fontes de financiamento dos estudos incluídos; não mencionam possíveis riscos de viés individuais de cada estudo incluído; não apresentam e não discutem a heterogeneidade dos dados presentes na análise.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA) E BLOQUEADORES DE RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA)

COORTE RETROSPECTIVA \ ITÁLIA

O objetivo do estudo foi analisar a associação entre tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) e óbito hospitalar e/ou necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), em pacientes hipertensos com COVID-19. Os dados foram coletados dos prontuários médicos eletrônicos de um centro médico em Roma, Itália, com registros entre 1º e 31 de março de 2020 de pacientes com a COVID-19 e em tratamento contínuo com algum anti-hipertensivo por pelo menos 3 meses. Foram incluídos 166 pacientes hipertensos, que foram divididos em dois grupos de tratamento: com IECA/BRA (111 pacientes) e sem IECA/BRA (55 pacientes). No grupo IECA/BRA, os pacientes usavam um ou outro RAAS, mas nenhum faziam uso dos dois ao mesmo tempo. No grupo IECA/BRA, 62% dos pacientes tomavam mais de um anti-hipertensivo, sendo os mais comuns antagonistas do cálcio (56,4%), betabloqueadores (45,4%) e diuréticos (16,4%). No geral, 29 (17%) dos pacientes morreram e, entre as comorbidades relevantes, a DPOC apresentou maior prevalência entre os pacientes não sobreviventes (14%, $p = 0,028$). Vinte e nove (69%) pacientes que morreram estavam em terapia IECA/BRA, em comparação com 91/137 (66%) que sobreviveram, $p = 0,792$. Cinquenta e um pacientes (31%) atenderam ao desfecho combinado óbito e/ou admissão na UTI durante a internação hospitalar. Trinta

e oito de 51 (74%) pacientes que atingiram o desfecho combinado estavam em terapia IECA/BRA, em comparação com 73/115 (62,4%) que não necessitaram de internação na UTI ou sobreviveram, $p = 0,164$. Os autores concluem que, entre os pacientes com hipertensão hospitalizados por COVID-19, o tratamento com IECA ou BRAs não foi associado a um risco aumentado de morte hospitalar. Além disso, não foram documentadas diferenças entre o tratamento com IECA em comparação com BRAs.²⁰

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 9 de 11 critérios. Embora os autores tenham apresentado algumas limitações e fatores de confusão do estudo, eles não discutiram estratégias para minimizar esses efeitos. Entre as limitações, destacam-se ser um estudo observacional retrospectivo, com acesso limitado a informações sobre os pacientes, coletadas e disponíveis em prontuários médicos; pequeno número amostral; conduzido em um único centro; focado em desfechos mais graves, como necessidade de UTI e morte. Ademais, não foi considerado o tratamento padrão oferecido pelo hospital, que incluiu antivirais, antitérmicos e anti-inflamatórios, os quais podem ter efeito sobre os desfechos e evolução da doença. Além disso, os autores não apresentam as dosagens dos medicamentos usados para comparação neste estudo.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA) E BLOQUEADORES DE RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA)

COORTE RETROSPECTIVA \ CHINA

Este estudo teve como objetivo investigar a associação entre o controle da pressão arterial (PA) intra-hospitalar e os resultados relacionados à COVID-19, e comparar os efeitos de diferentes tratamentos anti-hipertensivos. Foram incluídos 2.864 pacientes com COVID-19, dos quais 1.628 eram hipertensos. Os pacientes foram agrupados de acordo com a PA durante a internação e foram feitos registros da administração dos medicamentos. Pacientes com PA elevada mostraram piores funções cardíacas e renais e desfechos clínicos. Após o ajuste, os indivíduos com uso na pré-admissão de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS – IECA e BRAs) (HR = 0,35, IC de 95% 0,14-0,86, $P = 0,022$) tiveram um risco menor de resultados clínicos adversos, incluindo morte, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência respiratória, choque séptico, ventilação mecânica e admissão à unidade de terapia intensiva. Pacientes hipertensos recebendo tratamento com inibidor de RAAS antes (HR = 0,35, IC 95% 0,13-0,97, $P = 0,043$) ou após (HR = 0,18, IC 95% 0,04-0,86, $P = 0,031$) a admissão, mostraram um risco significativamente menor de efeitos clínicos adversos do que aqueles que receberam outros medicamentos anti-hipertensivos. Além disso, a administração consecutiva de inibidores de RAAS em pacientes COVID-19 com hipertensão mostrou melhores resultados clínicos (HR = 0,10, IC de 95% 0,01-0,83, $P = 0,033$) do que em não usuários de inibidores de RAAS. No geral, pacientes com COVID-19 e dificuldade de controle da pressão arterial durante a hospitalização por COVID-19 tiveram piores resultados clínicos. Em comparação com outros

medicamentos antihipertensivos, os inibidores RAAS foram benéficos para melhorar os resultados clínicos em doentes com COVID-19 e hipertensão. Os autores defendem que os resultados deste trabalho fornecem evidências diretas para apoiar a administração de inibidores de RAAS à pacientes COVID-19 com hipertensão, antes e após a admissão hospitalar.²¹

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 9 de 11 critérios. Apesar de apresentarem e discutirem as limitações do trabalho, os autores reforçaram que, por se tratar de um estudo observacional retrospectivo, há deficiência na capacidade de inclusão de todos os fatores de confusão relevantes nas análises, como: incluir as classes de inibidores RAAS e outros medicamentos anti-hipertensivos usados no estudo; o uso de medicamentos tradicionais chineses; e outros parâmetros clínicos como índice de massa corporal, que também pode ter causado viés a interpretação dos dados. Além disso, o estudo foi realizado em um único centro, implicando em pouca representatividade; e o tempo escolhido para acompanhamento dos pacientes foi muito curto. Não foram apresentadas estratégias para mitigar esses fatores.

LOPINAVIR E RITONAVIR

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ REINO UNIDO

Trata-se da publicação dos resultados de um ensaio clínico randomizado, controlado, aberto e de plataforma adaptável (RECOVERY), que teve como objetivo avaliar se a administração de lopinavirritonavir (Lop/r) melhora os desfechos clínicos em pacientes hospitalizados com COVID-19. Os autores informaram que neste ensaio clínico, uma variedade de tratamentos possíveis foi comparada com os cuidados usuais (tratamento padrão) em pacientes internados com COVID-19, contudo, neste artigo, foram abordados apenas os resultados referentes ao tratamento com Lop/r. Os pacientes elegíveis foram alocados aleatoriamente, usando randomização simples (e não estratificada), para receber: tratamento padrão sozinho, ou tratamento padrão mais Lop/r (400 mg/100 mg, 2x/dia, por 10 dias ou até a alta), ou um dos outros grupos de tratamento do estudo disponíveis, que incluíram o uso de hidroxiquina, dexametasona ou azitromicina. Foi informado que a randomização de pacientes para o tratamento usual foi duas vezes maior do que para qualquer um dos grupos de tratamento ativo do estudo. O desfecho primário avaliado foi a mortalidade por todas as causas em 28 dias. As análises foram feitas com base na intenção de tratar (ITT) em todos os participantes randomizados no estudo. Os autores informaram que, entre 19 de março e 29 de junho de 2020, 1.616 pacientes foram alocados aleatoriamente para receber Lop/r, e 3.424 pacientes para receber apenas os cuidados usuais. No geral, 374 (23%) pacientes alocados para o grupo Lop/r, e 767 (22%) pacientes alocados para o grupo de cuidados usuais morreram dentro de 28 dias (*rate ratio* [razão de taxa] 1,03, IC 95% 0,91–1,17; $p = 0,60$). Os resultados foram consistentes em todos os subgrupos pré-especificados de pacientes. Segundo os autores, não foi observada diferença significativa no tempo até a alta hospitalar com vida (mediana de 11 dias [IQR 5 a > 28] em ambos os grupos), ou na proporção de pacientes que receberam alta hospitalar com vida em 28 dias (*rate ratio* 0,98, IC 95% 0,91–1,05; $p = 0,53$). Entre os pacientes que não estavam em ventilação mecânica invasiva no início do estudo, não houve diferença significativa na proporção

que alcançou o desfecho composto de ventilação mecânica invasiva ou morte (*risk ratio* 1,09, IC 95% 0,99–1,20; $p = 0,092$). Diante dos resultados, os autores concluíram que, em pacientes internados com COVID-19, a administração de lopinavir-ritonavir não foi associada a reduções na mortalidade em 28 dias, duração da internação hospitalar ou risco de evolução para ventilação mecânica invasiva ou morte. Por fim, informam que esses achados não apóiam o uso de lopinavir-ritonavir para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19.²²

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado. 1. Geração da sequência aleatória: geração de números randômicos por computador; (baixo risco de viés); 2. Ocultação de alocação: informação insuficiente sobre o método utilizado para ocultar a sequência aleatória (risco de viés incerto); 3. Cegamento de participantes e profissionais: os participantes e a equipe local do estudo não foram mascarados para o tratamento alocado (alto risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: informação insuficiente sobre as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: a perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos; (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo: o design aberto do estudo pode ter resultado em viés nas avaliações dos desfechos; informações sobre parâmetros fisiológicos, laboratoriais ou virológicos, bem como reações adversas não graves ou razões para interromper o tratamento não foram coletadas nem analisadas; poucos pacientes intubados foram incluídos no estudo, o que pode limitar a generalização desses resultados para essa população de pacientes.

LOPINAVIR, RITONAVIR E INTERFERON ALFA-2B

COORTE RETROSPECTIVA \ CHINA

Nesta coorte retrospectiva, os autores avaliaram a eficácia e segurança da injeção subcutânea de interferon (IFN) alfa-2b combinado com lopinavir/ritonavir (LPV/r), em comparação com o uso de LPV/r sozinho. Um total de 41 pacientes foi avaliado no estudo, sendo 22 do grupo Lop/r e 19 do grupo combinado (Lop/r + IFN alfa-2b). O tratamento com Lop/r foi realizado durante 10 dias, sendo administrado por via oral com 400mg, duas vezes ao dia. O tratamento com IFN alfa-2b foi administrado por via subcutânea em doses de 3 milhões de UI, dia sim e dia não, até a negatificação viral. Não houve diferença entre os grupos quanto a dados demográficos, comorbidades e presença de sintomas. A duração média da hospitalização no grupo combinado foi significativamente mais curta do que no grupo LPV/r ($16 \pm 9,7$ vs. $23 \pm 10,5$ dias; $p = 0,028$). Uma comparação posterior foi conduzida entre a intervenção precoce (11 pacientes receberam IFN alfa-2b dentro de 72h após a admissão) e intervenção tardia (8 pacientes receberam IFN alfa-2b após 72h de admissão) com IFN alfa-2b, o que indicou que os dias de hospitalização no grupo de intervenção precoce diminuiu de $25 \pm 8,5$ dias para $10 \pm 2,9$ dias, em comparação com grupo de intervenção tardia

($p = 0,001$). O tempo para eliminação viral foi significativamente acelerado em pacientes recebendo terapia combinada de LPV/r + IFN alfa-2b ($p < 0,05$). Nenhum paciente em ambos os grupos morreu ou precisou de internação na UTI. Os eventos adversos foram tratados de forma sintomática sem a necessidade de interrupção das intervenções. Os autores concluíram que a injeção subcutânea de IFN alfa-2b aparenta ser benéfica no tratamento de pacientes com COVID-19. No entanto, ensaios clínicos randomizados de grande escala são necessários para confirmar esses achados, bem como determinar a melhor dosagem e o melhor momento da intervenção.²³

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. Não foi possível realizar o recrutamento e a exposição de forma similar entre controles e expostos, por não haver grupo controle. Apesar da detecção de alguns fatores de confusão, não houve estratégias para lidar com eles. Os autores também citam que o tamanho amostral é uma importante limitação do estudo.

NOFAFERON

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ CHINA

O objetivo deste trabalho foi determinar os efeitos anti-SARS-CoV-2 do Novaferon *in vitro* em um ensaio randomizado, aberto. Foi determinada a inibição do Novaferon na replicação viral em células infectadas com o SARS-CoV-2, e na entrada de SARS-CoV-2 em células saudáveis. Os efeitos antivirais do Novaferon foram avaliados em 89 pacientes COVID-19 distribuídos entre os grupos com tratamento de Novaferon, Novaferon mais Lopinavir/Ritonavir ou Lopinavir/Ritonavir. Novaferon foi administrado em doses diárias de 40 µg 2x/dia, por inalação atomizada dirigida por oxigênio. Para Lopinavir/Ritonavir (Kaletra), 2 comprimidos foram tomados por via oral, duas vezes ao dia. O desfecho primário foram as taxas de depuração do SARS-CoV-2 no dia 6 de tratamento e o desfecho secundário foi o tempo para a depuração do SARS-CoV-2 em pacientes com a COVID-19. O Novaferon inibiu a replicação viral em células já infectadas ($EC_{50} = 1,02$ ng/ml) e em células saudáveis ($EC_{50} = 0,1$ ng/ml). Os resultados dos 89 pacientes com COVID-19 incluídos no estudo mostraram que os grupos Novaferon e Novaferon mais Lopinavir/Ritonavir tiveram taxas de eliminação do SARS-CoV-2 significativamente maiores no dia 6 do que o grupo Lopinavir/Ritonavir (50,0% vs. 24,1%, $p = 0,0400$ e 60,0% vs. 24,1%, $p = 0,0053$). O tempo médio para a depuração do SARS-CoV-2 foi de 6 dias, 6 dias e 9 dias para os três grupos, respectivamente, sugerindo uma redução de 3 dias para a depuração de SARS-CoV-2 em ambos os grupos Novaferon e Novaferon mais Lopinavir/Ritonavir, em comparação com o grupo Lopinavir/ Ritonavir. Segundo os autores, os resultados apresentados neste estudo mostram os efeitos anti- SARS-CoV-2 do Novaferon *in vitro*, e em pacientes COVID-19; esses achados justificaram que avaliação adicionais do Novaferons sejam feitas.²⁴

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado a alto. 1. Geração da sequência aleatória: Geração de números randômicos por estatístico não envolvido na triagem; (risco de viés baixo). 2. Ocultação de alocação: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Estudo não cego (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento; (alto risco de viés). 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: Informação insuficiente para permitir julgamento (risco de viés incerto). 7. Outras fontes de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo que inclui, estudo realizado em um único centro, baixo número de amostras/pacientes, além de possíveis efeitos não reportados.

OSELTAMIVIR

COORTE RETROSPECTIVA \ CHINA

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do oseltamivir contra a COVID-19. Camundongos Swiss foram usados para construir a estrutura de N-terminal do domínio de ligação ao RNA (NRBD) da nucleoproteína (NC), protease semelhante à papaína (PLpro) e RNA polimerase dirigida por RNA (RdRp) da COVID-19. O programa TM-align foi realizado para comparar a estrutura das proteínas virais com a estrutura da neuraminidase da influenza A. Docking molecular foi usado para analisar a possibilidade teórica de ligação efetiva do oseltamivir com os centros ativos das proteínas virais. O estudo *in vitro* foi usado para avaliar a eficiência antiviral do oseltamivir contra o SARS-CoV-2. Em uma coorte retrospectiva de Wuhan com 627 pacientes, foi avaliado se o histórico de uso do oseltamivir (75 mg administrados por 1–3 dias, 3-5 dias ou 5–7 dias) influenciou na progressão da doença. As estruturas de NRBD, PLpro e RdRp foram construídas com sucesso. Os resultados do TM-align sugeriram que a proteína S, NRBD, protease semelhante a 3C (3CLpro), PLPrO e RdRp eram estruturalmente semelhantes à neuraminidase da influenza A, com TM-scores de 0,30077, 0,19254, 0,28766, 0,30666 e 0,34047, respectivamente. O centro ativo de 3CL pro foi considerado semelhante ao centro ativo da neuraminidase da influenza A. Por meio de uma análise de docking molecular, foi possível observar que o ácido carboxílico de oseltamivir se ligava mais facilmente ao sítio ativo de 3CLpro, mas seu efeito inibitório não foi forte em comparação com o controle positivo. Por fim, o estudo *in vitro* e a análise retrospectiva de casos mostrou que o oseltamivir é ineficaz para inibir o SARS-CoV-2 *in vitro* e o seu uso clínico não melhora os sintomas e os sinais dos pacientes, além de não retardar a progressão da doença. Os autores consideram que o oseltamivir não é adequado para o tratamento da COVID-19.²⁵

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JB I Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 9 de 11 critérios. Apesar de considerar a existência de doenças prévias, os autores não apresentam dados demográficos dos participantes e não consideram outros fatores de confusão, como a terapia de suporte ou o padrão administrado durante a internação. Além disso, não apresentam estratégias para lidar com esses fatores.

PLASMA CONVALESCENTE

COORTE RETROSPECTIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

O estudo teve como objetivo avaliar em uma coorte de 351 pacientes com COVID-19 transfundidos com plasma convalescente contendo alta titulação de IgG, o domínio de ligação contra o receptor da proteína spike (RBD), no intervalo de 60 dias após transfusão, e compará-los com 594 pacientes controle. A análise retrospectiva pelo ensaio Ortho VITROS IgG revelou uma relação sinal/limite de corte (S/C) mediana de 24,0 (range = 0,01–35) para unidades transfundidas, o dobro do limite estabelecido pelo FDA, de 12,0 para designação de plasma convalescente de alta titulação. O HR não ajustado para mortalidade dentro de 60 dias foi significativo (HR = 1,93 para controles, $p = 0,02$) quando a análise foi restrita a pacientes que receberam plasma com um título $\geq 1:1350$ dentro de 72 horas da admissão hospitalar. Para esta coorte, o HR ajustado para mortalidade em 60 dias foi significativo quando avaliado para um desfecho de 28 dias (aHR = 2,09 para controles; $p = 0,047$) e significância próxima quando avaliado para um desfecho de 60 dias (aHR = 1,82 para controles; $p = 0,051$). Além disso, os autores identificaram uma janela ideal de 44 horas pós-hospitalização para transfundir pacientes com COVID-19 com plasma convalescente de alto título ($p = 0,004$). Segundo os autores, a análise confirma e estende os achados preliminares do grupo de que a transfusão logo após a hospitalização com RBD IgG de proteína anti-spike de alta titulação no plasma convalescente reduz significativamente a mortalidade em pacientes com a COVID-19.²⁶

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 8 de 11 critérios. Apesar de mencionar as limitações do estudo, como ser um estudo retrospectivo (análise de dados secundários); pequeno número de participantes; grande mortalidade após o dia 28 da transfusão do plasma convalescente; o uso de esteroides, azitromicina, HCQ, Remdesivir, Ribavirin e tocilizumabe; e a heterogeneidade das amostras de plasma convalescente usadas no estudo, os autores não apresentam estratégias para lidar com esses fatores de confusão. Eles se limitam a dizer que análises multivariadas foram aplicadas apenas para conjuntos de dados com relevância clínica.

PLASMA CONVALESCENTE

COORTE RETROSPECTIVA \ TURQUIA

Nesta coorte retrospectiva, os autores avaliaram a eficácia da terapia de plasma convalescente (PC) em pacientes graves e criticamente enfermos com diagnóstico de COVID-19, na Turquia. Os pacientes do grupo PC ($n = 888$) foram pareados por idade, gênero, comorbidades e tratamento antiviral com pacientes graves e críticos que não receberam a terapia com PC ($n = 888$). As dosagens das infusões de PC variaram entre os pacientes, sendo a maior dose de 600 mL. Não houve diferença entre os grupos no tempo de hospitalização (grupo PC 17 [0–74] vs. grupo controle 18 [0–77], $p = 0,860$) e na taxa de letalidade (PC 219 [24,7%] vs. 246 [27,7%], $p = 0,150$). Porém, o tempo de internação na UTI, a taxa de necessidade de ventilação mecânica e necessidade de suporte vasopressor,

foram significativamente menores no grupo PC quando comparado ao grupo controle (PC 9 [0–68] vs. controle 12 [0–74], $p = 0,001$; PC 438 (49,3%) vs. controle 488 (55%), $p = 0,02$; PC 219 (24,7%) vs. controle 305 (34,3%), $p = 0,001$, respectivamente). Administração de PC 20 dias após o diagnóstico da COVID-19 ou início dos sintomas da COVID-19 foram associados a uma maior taxa de necessidade de ventilação mecânica em comparação com a administração com ≤ 5 dias, 6-10 dias e de 11-15 dias ($p = 0,001$). Os autores concluíram que a terapia de PC parece ser eficaz para um melhor curso da COVID-19 em pacientes graves e críticos. A transfusão de PC pode reduzir a permanência na UTI, e a taxa de suporte ventilação mecânica.²⁷

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. Os autores citam que a administração de antivirais nos pacientes de ambos os grupos é um fator de confusão importante, porém não houve estratégias para mitigar o efeito deles.

PLASMA CONVALESCENTE

COORTE RETROSPECTIVA \ ESTADOS UNIDOS

Nesta coorte retrospectiva, os autores descrevem os resultados clínicos de pacientes hospitalizados com COVID-19 grave que receberam plasma convalescente (PC). Um total de 241 pacientes foram avaliados, sendo 64 do grupo PC e 177 do grupo controle. Duas unidades de PC foram administradas nos pacientes do grupo intervenção, e ambos os grupos foram tratados com hidroxicloroquina, remdesivir e corticosteroides (sem dados de dosagens), este último sendo mais usado no grupo PC em comparação ao grupo controle. Não houve diferença entre os grupos quanto aos dados demográficos, de comorbidades e laboratoriais. A incidência de mortalidade hospitalar nos grupos PC e controle não foi significativamente diferente (12,5% vs. 15,8%, $p = 0,52$, respectivamente) e uma análise multivariada também não encontrou diferença significativa (razão de risco ajustada [HR] 0,93, IC 95%: 0,39–2,20). Em uma análise de subgrupo examinando apenas os pacientes que receberam 2 unidades de CP com índice de anticorpos ≥ 5 , houve um risco menor de mortalidade hospitalar em comparação ao grupo controle, embora essa diferença não tenha sido significativa (HR ajustado 0,39, IC 95% 0,05–3,08). Não houve diferença significativa na taxa geral de alta hospitalar entre os dois grupos usando um teste de log-rank (razão de taxa [RR] 1,28, IC 95%: 0,91–1,81) ou em uma análise de subgrupo examinando apenas aqueles pacientes que receberam 2 unidades de CP com índice de anticorpos ≥ 5 em comparação com o grupo de controle (RR 1,63, IC 95%: 0,92–2,88). Dois pacientes que receberam PC foram considerados como tendo uma reação TRALI (lesão pulmonar associada à transfusão). Os autores concluíram que o uso de PC foi um tratamento seguro para COVID-19. Não houve redução geral significativa de mortalidade intra-hospitalar ou aumento da taxa de alta hospitalar associada ao uso de PC. Mais estudos adequadamente randomizados devem ter como alvo este subgrupo ao avaliar a eficácia do tratamento com PC.²⁸

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. Para controlar possíveis fatores de confusão, os autores parearam o grupo controle ao grupo intervenção. No entanto, os autores alertam que fatores desconhecidos podem ter influenciado no estudo. O estudo de centro único e o pequeno tamanho amostral são outras limitações do estudo. Estudo ainda não avaliado por pares.

PLASMA CONVALESCENTE

COORTE RETROSPECTIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Neste artigo, os autores apresentam os desfechos preliminares de 39 pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, ou com risco de vida, que receberam transfusão de plasma convalescente (PC) e foram comparados com uma coorte de pacientes que não receberam PC (controle). Os pacientes foram hospitalizados em um único centro médico acadêmico na cidade de Nova York, entre 24 de março e 8 de abril de 2020, e avaliados em relação à duração dos sintomas e gravidade da doença, caso a caso, de acordo com a necessidade de suplementação de oxigênio e parâmetros laboratoriais. Os receptores de plasma foram transfundidos com duas unidades de PC pareado do tipo ABO. Cada unidade, com aproximadamente 250 mililitros de volume, foi infundida durante 1 a 2 horas. Os receptores foram monitorados a cada 15 minutos para observação de reações relacionadas à transfusão e, em seguida, foram acompanhados nos dias 1, 7 e 14 após a transfusão, para observação dos seguintes desfechos: necessidade de oxigenoterapia suplementar e sobrevida. Como resultados, os autores observaram que os receptores de plasma convalescente eram mais propensos a não evoluírem, ou melhorarem suas necessidades de oxigênio suplementar no dia 14 pós-transfusão, quando comparados aos pacientes controle, com uma Odds ratio (razão de probabilidades) de 0,86 (IC 95%: 0,75 ~ 0,98; $p = 0,028$). Pacientes receptores de plasma também demonstraram melhora na sobrevida, em comparação com pacientes controle (teste de log rank: $p = 0,039$). Em um modelo de Cox ajustado por covariáveis, a transfusão de plasma convalescente melhorou a sobrevida de pacientes não intubados (Hazard Ratio (razão de risco) de 0,19 (IC 95%: 0,05 ~ 0,72); $p = 0,015$), mas não para pacientes intubados (HR 1,24 (0,33 ~ 4,67); $p = 0,752$). Diante dos achados, os autores concluíram que a transfusão de plasma convalescente é uma opção de tratamento potencialmente eficaz para pacientes hospitalizados com a COVID-19; entretanto, esses dados sugerem que os pacientes não intubados podem se beneficiar mais do que aqueles que requerem ventilação mecânica.²⁹

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: embora tenha sido mencionado que o tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de 11 dias, não fica claro se este acompanhamento foi completo para todos os participantes, nem se estratégias para lidar com possíveis perdas de seguimento foram utilizadas; os próprios autores reconhecem que a coorte de receptores de plasma convalescente foi altamente heterogênea em relação às necessidades de oxigênio no momento da transfusão e à duração dos sintomas antes da admissão. Além de pacientes intubados versus não intubados, o pequeno tamanho desta coorte carece de poder suficiente para permitir análises de subgrupos adicionais. Por fim, informa-se que este artigo é um estudo pré-publicado, ou seja, ainda não foi avaliado por pares.

PRODUTOS SANGUÍNEOS DE CONVALESCENÇA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ CHINA

Nesta revisão sistemática com metanálise, os autores avaliaram se os produtos sanguíneos de convalescença (PSC) podem oferecer uma vantagem de sobrevivência em pacientes com infecções respiratórias agudas graves (IRAG) de etiologia viral. Para isso, os autores realizaram buscas nas bases Medline, Embase, Cochrane Library, Web of Science, ClinicalTrial.gov e medRxiv, entre 1º de janeiro de 1918 e setembro de 2020. Somente ensaios clínicos e estudos observacionais foram incluídos. Vinte artigos foram selecionados para o estudo, sendo sete sobre COVID-19. Um total de 3.861 pacientes foram avaliados nesses estudos. Os dados agrupados extraídos de ensaios clínicos revelaram que o grupo de intervenção, em comparação com o grupo de controle, não foi associado a uma redução significativa na mortalidade por todas as causas (OR 0,82; IC 95% 0,57–1,19; $p = 0,30$; $I_2 = 0\%$). Avaliando a mortalidade apenas com pacientes da COVID-19, não houve redução da mortalidade desses pacientes no grupo intervenção comparado ao grupo controle (OR 0,72; IC 95%: 0,41–1,25; $p = 0,25$; $I_2 = 25\%$). No entanto, os dados sobre mortalidade por todas as causas extraídos de estudos observacionais revelaram uma diminuição significativa na mortalidade no grupo de intervenção em comparação com o grupo controle (OR 0,36; IC 95%: 0,23–0,56, $p < 0,00001$; $I_2 = 52\%$). A análise combinada não revelou diferenças significativas entre os grupos no tempo de estadia na UTI (MD 0,35; IC 95%: -0,70–1,40; $p = 0,51$, $I_2 = 0\%$), no tempo de internação hospitalar (MD -1,52; IC 95%: -3,53–0,49; $p = 0,14$, $I_2 = 0\%$) e eventos adversos (OR 0,88; IC 95%: 0,60–1,29; $p = 0,51$, $I_2 = 0\%$). Os autores concluíram que as evidências de baixa qualidade demonstraram que a transfusão de PSC pode não reduzir todos as causas de mortalidade. Apesar da baixa taxa de eventos adversos no grupo de intervenção, são necessários ensaios clínicos randomizados de alta qualidade para confirmar esses achados.³⁰

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 14 de 16 critérios foram atendidos. Os estudos excluídos não foram listados e a fonte de financiamento dos estudos incluídos não foi relatada. Os autores citam que vários estudos incluídos recrutaram poucos pacientes, assim, o efeito da amostra pequena e possível erro de amostragem devem ser considerados. Além disso, a heterogeneidade dos trabalhos impede conclusões a respeito do uso dessas tecnologias.

REMDESIVIR, INTERFERON, RIBAVIRINA, LOPINAVIR E RITONAVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ REINO UNIDO

Esta revisão sistemática com metanálise objetivou pesquisar relatos de casos, séries de casos e ensaios clínicos que relatassem medições de carga viral de SARS-CoV-2 em nível individual de pacientes. Para isso, quatro bases de dados (Pubmed, Embase, MedRxiv e BioRxiv) foram analisadas. Dados individuais, em nível de paciente, foram extraídos de 45 artigos que relataram cargas virais e/ou valores de PCR com o tempo desde o início dos sintomas. Destes, 32 artigos apresentaram históricos de medicamentos antivirais em nível de participante ou fornecidos pelo autor correspondente. O conjunto de dados completo continha 645 indivíduos contribuindo com 6.316 amostras de carga viral. No geral, a maioria dos pacientes tinha doença leve (376, 66,8%), enquanto 79 (14,0%) pacientes apresentavam doença moderada e 84 (14,9%) doença grave. No total, foram relatados 24 (4,3%) pacientes assintomáticos. Em relação às terapias antivirais, apenas remdesivir (razão de risco ajustada (HRA) = 9,19; $p < 0,01$) e interferon (HRA = 2,20, $p = 0,015$) foram independentemente associados com eliminação viral mais rápida. Quando avaliado as interações de interferon mais lopinavir/ritonavir, interferon mais ribavirina e lopinavir/ritonavir mais ribavirina, se observou uma tendência de sinergia entre interferon e ribavirina (HRA = 6,04, $p = 0,006$). Se observou, também, as trajetórias de carga viral de 645 indivíduos com idade desde o primeiro mês de vida até 100 anos. Os dados de todos os principais locais de amostragem mostraram que: após o início dos sintomas na maioria dos pacientes, a carga viral do trato respiratório superior atingiu o pico e está diminuindo, enquanto no trato respiratório inferior a carga viral atingiu o pico 2–3 dias após o início dos sintomas; o vírus é detectável nas fezes por pelo menos 2 semanas em 75% dos indivíduos, e o vírus é detectado em baixos níveis no sangue, urina, secreções oculares e leite materno. Os autores concluíram que essa revisão estabelece um papel para a supressão viral precoce no tratamento da COVID-19 e mostra um sinal importante quanto ao possível benefício do interferon como um componente da terapia antiviral.³¹

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 12 de 16 critérios foram atendidos. Os estudos excluídos não foram listados e a fonte de financiamento dos estudos incluídos não foram relatadas. Os autores não fizeram uso de uma ferramenta para avaliar a heterogeneidade dos estudos, assim como não discutiram individualmente esses dados. Estudo ainda não avaliado por pares.

TERAPIA ANTICOAGULANTE

REVISÃO SISTEMÁTICA \ REINO UNIDO

Trata-se de uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar os efeitos dos anticoagulantes na mortalidade e na necessidade de suporte respiratório em pacientes hospitalizados com COVID-19. Para isso, as bases de dados Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE,

Embase, LILACS e IBECS, o Cochrane COVID-19 Study Register e o banco de dados de pré-impressão medRxiv foram pesquisadas até 20 de junho de 2020. Foram selecionados estudos que compararam anticoagulantes profiláticos (heparina, antagonistas da vitamina K, anticoagulantes orais diretos e pentassacarídeos) versus comparador ativo, placebo ou nenhuma intervenção para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19. Os autores reportam que foram incluídos sete estudos não randomizados (NRS) retrospectivos, com 5.929 participantes, dos quais três estavam disponíveis como preprints. A idade média dos participantes (relatada em 6 estudos) variou de 59 a 72 anos. Apenas três estudos incluídos relataram o período de acompanhamento, que variou de 8 a 35 dias. Os estudos não relataram a maioria dos desfechos de interesse: necessidade de suporte respiratório adicional, mortalidade relacionada a COVID-19, TVP, embolia pulmonar, eventos adversos e qualidade de vida. Assim, os autores fizeram uma descrição dos resultados obtidos em duas categorias: i) uso de anticoagulantes (todos os tipos) versus nenhum tratamento: para esta análise, foram incluídos 6 NRS retrospectivos, com 5685 participantes: um estudo relatou uma redução na mortalidade por todas as causas (*odds ratio* (OR) ajustado 0,42, intervalo de confiança de 95% (IC) 0,26 a 0,66; 2075 participantes), um estudo relatou uma redução na mortalidade apenas em um subgrupo de 395 pessoas que necessitaram de ventilação mecânica (HR 0,86, IC 95% 0,82 a 0,89), três estudos não relataram diferenças na mortalidade (OR ajustado 1,64, IC 95% 0,92 a 2,92; 449 participantes; OR não ajustado 1,66, IC 95% 0,76 a 3,64; 154 participantes e razão de risco ajustada (RR) 1,15, IC 95% 0,29 a 2,57 ; 192 participantes). O risco geral de viés para mortalidade por todas as causas foi crítico e a certeza das evidências muito baixa; ii) anticoagulantes em dose terapêutica versus dose profilática: foi incluído um NRS retrospectivo, com 244 participantes. O estudo relatou uma redução na mortalidade por todas as causas (HR ajustado 0,21, IC 95% 0,10 a 0,46) e uma menor taxa absoluta de morte no grupo terapêutico (34,2% versus 53%). O risco geral de viés para mortalidade por todas as causas foi sério e a certeza das evidências, baixa. O estudo também relatou eventos de sangramento em 31,7% do grupo de intervenção e 20,5% do grupo controle (OR 1,8, IC 95% 0,96 a 3,37; evidência de baixa certeza). Ademais, os autores mencionam que há 22 estudos em andamento, sendo 20 ensaios clínicos randomizados, com 14.730 participantes e dois 2 NRS, com 997 participantes, em 10 países diferentes. Os autores concluem, portanto, que as evidências atuais são insuficientes para determinar os riscos e benefícios dos anticoagulantes profiláticos para pacientes hospitalizados com COVID-19 e que a conclusão dos estudos em andamento trará evidências mais robustas.³²

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 12 de 16 critérios foram atendidos (3 critérios não eram aplicáveis, pois não foi realizada metanálise). Trata-se de uma revisão sistemática adequadamente conduzida, apesar da limitação de estudos sobre o tema.

TERAPIA ANTICOAGULANTE

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ EGITO

Nesta revisão sistemática com metanálise, os autores objetivaram investigar a associação entre anticoagulantes e a mortalidade por COVID-19 em pacientes adultos hospitalizados. Para isso, cinco bases de dados (Google Scholar, PubMed, Scopus, Cochrane Library e Clinical Trials.gov) foram analisadas. Os autores avaliaram apenas estudos não randomizados (caso-controle e estudos de coorte). Vinte estudos foram incluídos para síntese qualitativa e 16 para síntese quantitativa. A revisão sistemática incluiu 19 estudos de coorte e um estudo caso-controle. Doze (60%) dos estudos eram de baixa qualidade. Apenas 3 (15%) e 5 (25%) estudos eram de qualidade razoável e boa, respectivamente (avaliados pelos critérios NOS). A metanálise de estimativas ajustadas de cinco estudos, com 4229 pacientes, revelou associação estatisticamente significativa entre o uso de anticoagulantes e mortalidade (RR = 0,56, IC 95%: 0,36–0,92, $p = 0,0218$; $I_2 = 87\%$). Após a exclusão de um estudo, a heterogeneidade entre os estudos diminuiu para 56%, e o tamanho do efeito, ainda aumentou significativamente (RR = 0,48, IC 95%: 0,35–0,67, $p < 0,001$) indicando um efeito benéfico do uso de anticoagulantes na mortalidade. A associação permaneceu estatisticamente significativa após restringir a análise de estudos de boa e razoável qualidade (RR = 0,42, IC 95%: 0,31–0,56, $p < 0,001$; $I_2 = 0$). Não houve associação estatisticamente significativa entre o uso de anticoagulantes pré-admissão e a mortalidade de pacientes por COVID-19 (RR = 0,84, IC 95%: 0,49–1,43, $p > 0,05$). Na avaliação da dosagem terapêutica comparada a dosagem profilática de anticoagulantes na mortalidade por COVID-19, se observou efeito benéfico da dosagem terapêutica (RR = 1,58, IC 95%: 1,34–1,87, $p < 0,001$). A partir dos estudos incluídos, os autores concluíram que há evidências para apoiar a associação entre o uso de anticoagulantes na mortalidade em pacientes com a COVID-19.³³

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR 2: *a critical appraisal tool for systematic reviews*, 14 de 16 critérios foram atendidos. Não houve uso de um protocolo pré-estabelecido e menção a fonte de financiamento dos estudos incluídos. Os autores citam que mais da metade dos estudos incluídos apresentavam baixa qualidade metodológica, o que pode ter influenciado nos resultados alcançados.

TERAPIA ANTICOAGULANTE (ENOXAPARINA, HEPARINA E FONDAPARINUX)

COORTE PROSPECTIVA \ ITÁLIA

Nesta coorte retrospectiva, os autores objetivaram estimar a carga da trombose venosa profunda (TVP) assintomática em pacientes com insuficiência respiratória aguda relacionada à pneumonia por COVID-19. Setenta e quatro pacientes admitidos consecutivamente em um hospital de Alexandria, Egito, foram inscritos. Todos eles foram examinados com ultrassom de membros inferiores e análises laboratoriais, incluindo de dímeros-D, que foram realizadas no mesmo dia. Os pacientes receberam medicamentos anticoagulantes em dose profilática, intermediária ou terapêutica. O protocolo local

para profilaxia antitrombótica padrão consistiu em enoxaparina 80 U/kg por dia ou 5000 U de heparina a cada 8 h. Dose terapêutica (dose completa) incluiu duas opções possíveis: (1) heparina 12.500 U a cada 8–12 h ou (2) enoxaparina 100 U/kg a cada 12 h. Uma dose de enoxaparina ou heparina entre a dosagem profilática e terapêutica foi classificada como intermediária. Dos 74 pacientes incluídos no estudo, 56 estavam hospitalizados na enfermaria e 18 na unidade de terapia intensiva (UTI). Vinte e um pacientes foram positivos para TVP e 53 negativos. A necessidade respiratória com pressão positiva (OR 5,31; IC 95%: 1,27–22,16, $p = 0,024$), concentrações de níveis mais elevadas de dímero-D (OR 1,08; IC 95%: 0,45–1,59, $p < 0,0001$) e admissão na UTI (OR 10,44; IC 95%: 3,22–33,86, $p < 0,0001$) mostraram estar estatisticamente associadas a eventos tromboembólicos. Além disso, o estudo mostrou que uma dose intermediária ou alta de anticoagulantes não diminuiu o risco de eventos tromboembólicos em comparação com doses mais baixas (OR 0,516; IC 95%: 0,189–1,429, $p = 0,210$). Seis casos de complicações hemorrágicas importantes foram registradas na coorte, dois em pacientes medicados de forma profilática e quatro com doses intermediárias ou terapêuticas. Os autores concluíram que há uma grande ocorrência de complicações trombóticas em pacientes com insuficiência respiratória aguda secundária à infecção por COVID-19, independentemente da dosagem do anticoagulante.³⁴

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram atendidos. Não foi possível realizar o recrutamento e a exposição de forma similar entre controles e expostos, por não haver grupo controle. Não houve detecção de fatores de confusão e/ou estratégias para lidar com eles. Os autores relatam que não realizaram de maneira oportuna um teste para detecção de eventos tromboembólicos, o que pode ter comprometido o resultado final do estudo. Outra importante limitação foi o pequeno tamanho amostral.

TERAPIA ANTICOAGULANTE (FONDAPARINUX E ENOXAPARINA)

ESTUDO TRANSVERSAL \ ITÁLIA

O uso de terapia anticoagulante com heparina demonstrou diminuir a mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave; no entanto, uma alta incidência de complicações trombóticas foi relatada em pacientes com COVID-19 hospitalizados, apesar do uso de profilaxia para tromboembolismo venoso (TEV) padrão com heparina de baixo peso molecular (HBPM). A fondaparinux demonstrou ter um benefício clínico líquido melhor do que a HBPM na prevenção de TEV, com um esquema de dosagem mais viável em comparação com HBPM. Assim, foi realizado um estudo transversal retrospectivo com o objetivo de avaliar o impacto clínico da profilaxia do tromboembolismo venoso com fondaparinux (FPX) versus enoxaparina (ENX) em pacientes internados com COVID-19. Para isso, dados de 100 pacientes tratados com FPX ou ENX quanto a incidência de embolia pulmonar, trombose venosa profunda, sangramento maior (SM), SM não clinicamente relevante, síndrome do desconforto respiratório agudo e mortalidade intra-hospitalar foram comparados. Sessenta e dois pacientes estavam em terapia com ENX (44 em 4.000 unidades/de 18 em 6.000 unidades/d), e 38

pacientes estavam em FPX (2,5 mg/d) durante a hospitalização e os dois grupos eram homogêneos quanto às características demográficas, laboratoriais e clínicas. Em um acompanhamento médio de 28 dias (IQR: 12-45), nenhuma diferença estatisticamente significativa no tromboembolismo venoso (14,5% vs. 5,3%; $p = 0,20$), SM e SM não clinicamente relevante (3,2% vs. 5,3 %, $p = 0,76$), SDRA (17,7% vs. 15,8%; $p = 0,83$) e mortalidade intra-hospitalar (9,7% vs. 10,5%; $p = 0,97$) foram observadas entre o grupo da ENX versus o grupo do FPX. Os autores concluem que esses dados, ainda que preliminares, suportam a hipótese do uso seguro e eficaz de fondaparinux entre pacientes com COVID-19 internados em unidades de medicina interna.³⁵

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Além das limitações inerentes a estudos observacionais retrospectivos, como a não obtenção dos dados de todos os pacientes, os autores não relataram fatores de confusão, como presença de comorbidades, tratamentos prévios, IMC e, por isso nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com eles.

TOCILIZUMABE, FAVIPIRAVIR

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ CHINA

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tocilizumabe (TCZ) combinado com favipiravir (FVP) em pacientes com COVID-19. O protocolo deste ensaio clínico está registrado na plataforma chinesa de ensaios clínicos sob n.º ChiCTR2000030894 e na clinicaltrials.gov sob n.º NCT04310228. Para isso, os pacientes foram aleatoriamente designados (3:1:1) para receber uma combinação de FVP com TCZ (grupo da combinação), FVP ou TCZ, somente. O FVP foi administrado na dose de 1.600 mg, 2x/d e 600 mg, 2x/d do segundo ao sétimo dia, por via oral. Em alguns casos, os médicos decidiram prolongar o tratamento com o FVP, de acordo com as condições específicas dos indivíduos. O TCZ foi administrado na dose de 4-8 mg/kg (recomendado 400 mg) e, caso ainda houvesse febre após o primeiro dia de uso, uma segunda dose foi oferecida. O desfecho primário foi a taxa de remissão das lesões pulmonares. Assim, 26 pacientes foram recrutados, 14 foram designados para o grupo da combinação, 7 para o grupo FVP e 5 para o grupo TCZ. Observou-se que a taxa de remissão de lesão pulmonar no dia 14 foi significativamente maior no grupo da combinação em comparação com o grupo do FVP (HR: 2,66; IC 95%: 1,08–6,53; $p = 0,019$). Houve uma diferença significativa entre TCZ e FVP (HR: 3,16; IC 95%: 0,62–16,10, $p = 0,034$), porém não houve diferença significativa entre o grupo da combinação e o grupo TCZ (HR: 1,28; IC 95%: 0,39–4,23, $p = 0,575$). Os autores reportam, ainda, que a terapia combinada também pode aliviar significativamente os sintomas clínicos e ajudar a normalização de parâmetros sanguíneos de rotina e que não foram relatados eventos adversos graves. Assim, concluem que o TCZ, combinado ou não ao FVP, pode melhorar a inflamação pulmonar de pacientes com COVID-19 e inibir a deterioração da doença.³⁶

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés incerto. 1. Informação insuficiente para permitir julgamento (risco de viés incerto). 2. Ocultação de alocação: Informação insuficiente para permitir julgamento (risco de viés incerto). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Informação insuficiente para permitir julgamento (risco de viés incerto). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Informação insuficiente para permitir julgamento (risco de viés incerto). 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: Informação insuficiente para permitir julgamento (risco de viés incerto). 7. Outras fontes de viés: Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe (risco de viés incerto).

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ ESPANHA

Nesta coorte retrospectiva, os autores avaliaram se os valores sérico basais de IL-6 podem prever a necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) e a resposta ao tocilizumabe (TCZ) em pacientes diagnosticados com COVID-19 grave. Um total de 146 pacientes hospitalizados em um hospital espanhol foram avaliados no estudo. O esquema terapêutico seguiu uma primeira administração de TCZ, via intravenosa, de 8 mg/kg (máximo de 800mg) e uma segunda administração após 12 horas. A idade mediana dos pacientes foi de 63 (IQR [54–71] anos, 97 (66%) eram homens e 100 (69%) apresentavam comorbidades. Hipertensão (38%), obesidade (16%), diabetes mellitus (18%) foram as mais frequentes. Quarenta e quatro pacientes (30%) necessitaram de VMI em algum momento durante sua hospitalização. Esses pacientes apresentaram níveis de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ significativamente piores do que aqueles que não necessitaram de VMI ($p < 0,001$). Além disso, eles mostraram aumento de leucócitos, linfócitos, IL-6, proteína C-reativa (PCR) e procalcitonina, mostrando um maior estado inflamatório do que aqueles que não requereram VMI ($p \leq 0,001$, exceto $p = 0,003$ para PCR e $p = 0,029$ para contagem de linfócitos). Seis pacientes de 59 (10%) morreram no grupo de referência (baixa concentração de IL-6 / sem TCZ), 9 de 28 (32%) no grupo tratado com baixa concentração de IL-6 / com TCZ (HR 3,6; IC 95%: 1,3–10,0, $p = 0,016$), 10 de 28 (36%) no grupo com alta concentração de IL-6 / sem TCZ (HR 4,6; IC 95%: 1,7–12,7, $p = 0,003$) e 5 de 31 (16%) no grupo tratado com alta concentração de IL-6 / com TCZ (HR 1,6; IC 95%: 0,5–5,4, $p = 0,411$). Nenhum evento adverso grave foi relatado no grupo medicado com TCZ. Os autores concluíram que valores aumentados de IL-6 predizem a necessidade de VMI em pacientes com COVID-19 grave. Além disso, a melhora dos parâmetros respiratórios alcançada com o tratamento com TCZ pode reduzir a demanda de VMI nesses pacientes.³⁷

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Não foi possível realizar o recrutamento e a exposição de forma similar entre controles e expostos, por não haver grupo controle. Não houve detecção e/ou estratégias para lidar com fatores de confusão.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ ITÁLIA

Nesta coorte retrospectiva, os autores analisaram a eficácia e a segurança do tocilizumabe (TCZ) em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo da COVID-19 submetidos à ventilação mecânica não invasiva (VNI). Dos 79 pacientes, 41 foram tratados com TCZ e terapia padrão (hidroxicloroquina, antivirais, anticoagulantes e esteroides: dosagens não mencionadas). Trinta e oito receberam apenas a terapia padrão. Dentre os pacientes tratados com TCZ, 28 receberam por via intravenosa (IV) (8 mg/kg- máximo de 800 mg) por duas infusões consecutivas com 12h de intervalo, e 13 receberam por via subcutânea (SC) variando de 2 a 4 doses de 162 mg, dependendo do peso do paciente e da disponibilidade do medicamento. No grupo TCZ a média de idade foi de 63,3 (\pm 10,6) anos e 71% eram homens. Já no grupo da terapia padrão, a idade média foi de 70,3 (\pm 11,3) anos e 71% eram homens. De acordo com o índice de comorbidade de Charlson, o grupo controle apresentou maior escore do que o grupo TCZ ($4,2 \pm 2,2$ vs. $2,7 \pm 2,1$, $p = 0,002$). A mortalidade hospitalar foi de 38% (30/79 pacientes). Em relação a todos os pacientes tratados com TCZ, a taxa de mortalidade foi de 24% (10/41 pacientes), enquanto foi de 18% (5/28 pacientes) no subgrupo TCZ IV, 38% (5/13 pacientes) no subgrupo TCZ SC, e 53% (20/38 pacientes) no subgrupo de pacientes não tratados com TCZ ($p = 0,0085$). Dezesesseis dos 41 (39%) pacientes tratados com TCZ foram intubados ou faleceram: 09/28 (32%) tratados com TCZ IV, 7/13 (54%) tratados com TCZ SC, e 25/38 (66%) não tratados com TCZ ($p = 0,037$). Os autores concluíram que o tratamento com TCZ é eficaz em pacientes COVID-19 positivos com comprometimento respiratório grave subjacente à VNI, reduzindo significativamente a mortalidade desses pacientes.³⁸

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Não houve detecção de fatores de confusão e/ou estratégias para lidar com eles. Outra importante limitação foi o pequeno tamanho amostral.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Este estudo teve como objetivo comparar os efeitos do tocilizumabe intravenoso (IV) e subcutâneo (SC) nos parâmetros respiratórios e na evolução clínica em pacientes com COVID-19. Foram incluídos pacientes com COVID-19 hospitalizados de 26 de março de 2020 a 18 de maio de 2020 em um centro clínico de NY, EUA, tratados com tocilizumabe IV (400 mg – dose nica) ou SC (162 mg – 2x). Sete dias após a terapia com tocilizumabe, os parâmetros respiratórios foram comparados com as medições iniciais. Todos os pacientes foram avaliados até a alta hospitalar. Tocilizumabe foi administrado a 125 pacientes: 65 receberam terapia IV e 60 receberam terapia SC. No dia sete, 52% dos pacientes no grupo IV demonstraram melhora nos parâmetros respiratórios, em comparação com 28% no grupo SC ($p = 0,01$). As taxas de mortalidade nos dias 7 e 28 foram de 15% e 37%, respectivamente no grupo IV e

17% e 50%, respectivamente no grupo SC ($p = NS$). A mortalidade hospitalar foi de 38% para o grupo IV versus 57% para o grupo SC ($p = 0,04$). Todos os pacientes receberam tratamento padrão e mais de 90% em cada grupo receberam corticosteroides, no entanto, mais pacientes do grupo IV receberam plasma convalescente. Os autores concluem que nas doses usadas neste estudo, o tocilizumabe IV é preferível à terapia SC para o tratamento da síndrome de tempestade de citocinas devido à COVID-19.³⁹

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, o estudo contempla 9 de 11 critérios e possui várias limitações. Apesar de terem sido investigadas as características demográficas dos participantes, o artigo não deixa claro se houve diferença entre os grupos para alguns parâmetros, por exemplo, a raça. Os autores apenas mencionam que, no geral, 87% dos participantes eram negros. Dos 125 pacientes incluídos no estudo, apenas 117 positivaram para SARS-CoV-2 no RT-PCR, os demais eram altamente suspeitos. As características de base dos pacientes eram comparáveis, mas o grupo IV tinha mais mulheres. Todos os pacientes receberam tratamento padrão, que incluía HCQ e AZM, os quais podem agir de forma diferente nos diferentes grupos, dado as diferenças existentes entre eles. Além disso, 90% dos pacientes receberam corticosteroide concomitante ao tocilizumabe, sem diferença entre os grupos, e o grupo IV recebeu mais plasma convalescente. Esses fatores somados ao fato de os pacientes terem iniciado o tratamento com tocilizumabe em momentos diferentes do início da doença, são fatores de confusão para os quais não foram usadas estratégias resolutivas e que podem ter influenciado os desfechos investigados no estudo.

VILOBELIMABE

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ HOLANDA, ALEMANHA

Neste artigo, os autores descreveram os resultados preliminares de um estudo exploratório, aberto, randomizado de fase 2 (parte de um ensaio clínico adaptativo, o PANAMO, de fase 2/3) que teve como objetivo explorar o potencial benefício e a segurança do IFX-1 (vilobelimabe), um anticorpo monoclonal bloqueador seletivo da anafilatoxina e da proteína do complemento C5a, em pacientes com COVID-19 grave. Segundo os autores, acredita-se que a C5a pode ter um papel fundamental no desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDAR) e também na microangiopatia trombótica. Neste estudo, entre 31 de março e 24 de abril de 2020, 30 pacientes foram aleatoriamente designados 1:1 para receber IFX-1 (até sete doses de 800 mg por via intravenosa) mais os melhores cuidados de suporte (grupo IFX-1, $n = 15$ pacientes), ou apenas os melhores cuidados de suporte (grupo de controle, $n = 15$ pacientes). O desfecho primário foi a mudança percentual na PaO_2/FiO_2 na posição supina entre a linha de base e o dia 5. A mortalidade em 28 dias e os eventos adversos graves e emergentes do tratamento foram os principais desfechos secundários. A análise primária foi feita na população com intenção de tratar (ITT) e as análises de segurança foram feitas em todos os pacientes de acordo com o tratamento recebido. Durante o estudo, tornou-se claro que vários pacientes não puderam ser avaliados regularmente na posição supina devido à hipoxemia grave.

Portanto, decidiu-se focar em todas as avaliações de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (independentemente da posição). No dia 5 após a randomização, a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ média (independentemente da posição) foi de 158 mm Hg (SD 63; intervalo de 84–265) no grupo IFX-1 e 189 mm Hg (89; 71–329) no grupo controle. As análises dos mínimos quadrados da mudança relativa média em $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no dia 5 não mostraram diferenças entre os grupos de tratamento (17% de mudança no grupo IFX-1 vs. 41% no grupo de controle; diferença -24% [IC 95% -58 a 9], $p = 0,15$). As estimativas de Kaplan-Meier de mortalidade em 28 dias foram de 13% (IC de 95% 0–31) para o grupo IFX-1 e 27% (4–49) para o grupo de controle (risco ajustado razão para morte 0,65 [IC 95% 0,10–4,14]). A frequência de eventos adversos graves foi semelhante entre os grupos (nove [60%] no grupo IFX-1 vs. sete [47%] no grupo controle) e nenhuma morte foi considerada relacionada à designação do tratamento. No entanto, uma proporção menor de pacientes teve embolias pulmonares classificadas como graves no grupo IFX-1 (dois [13%]) do que no grupo controle (seis [40%]). Infecções classificadas como graves foram relatadas em três (20%) pacientes no grupo IFX-1 versus cinco (33%) pacientes no grupo controle. Segundo os autores, esses resultados mostram que a inibição de C5a com IFX-1 é segura e bem tolerada em pacientes com COVID-19 grave. Informam que os resultados do desfecho secundário a favor do IFX-1 são preliminares porque o estudo não foi baseado nesses endpoints, e que tais achados estão de acordo com as evidências acumuladas sobre o papel da C5a na lesão pulmonar induzida por vírus e na COVID-19 grave. Por fim, destacam que os indícios preliminares de eficácia do IFX-1 em pacientes com COVID-19 serão investigados em um estudo de fase 3 controlado, usando a mortalidade de 28 dias como endpoint primário.⁴⁰

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés baixo a moderado. 1. Geração da sequência aleatória: geração de números randômicos por computador; (baixo risco de viés); 2. Ocultação de alocação: a ocultação de alocação mantida por uma central (CRO) (baixo risco de viés); 3. Cegamento de participantes e profissionais: estudo não cego e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento; (alto risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: informação insuficiente sobre as medidas utilizadas para cegar os avaliadores de desfecho (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: Não houve perda de dados dos desfechos; (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo não está disponível, mas fica claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo: o design aberto do estudo pode ter resultado em viés nas avaliações de desfechos e segurança, a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mostrou grande variabilidade geral e dependência do posicionamento do paciente e do estado de intubação, os efeitos dos tratamentos podem não ser detectados com uma variação tão grande e um baixo número de pacientes; o desenho do estudo permitiu a inclusão de pacientes gravemente enfermos intubados, mas também de pacientes não intubados com base em uma $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ baixa predefinida. Esse fato pode resultar no recrutamento de pacientes menos graves, quando não estão sendo intubados, aumentando assim a heterogeneidade da amostra do estudo, levando a uma maior variabilidade em alguns desfechos.

REFERÊNCIAS

1. Sahin U, Muik A, *et al.* **COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T-cell responses.** *Nature*, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2814-7>
2. Wehenkel C. **Positive association between COVID-19 deaths and influenza vaccination rates in elderly people worldwide.** *PeerJ* 8:e10112. Doi: 10.7717/peerj.10112
3. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 02 October 2020.** Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>>. Acesso em: 05/10/2020.
4. Kaufman HW, Niles JK, *et al.* **SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels, 2020.** *PLoS ONE* 15(9): e0239252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>
5. Nachega JB, Ishoso DK, Otokoye JO, Hermans MP, Machekano RN, Sam-Agudu NA, *et al.* **Clinical Characteristics and Outcomes of Patients Hospitalized for COVID-19 in Africa: Early Insights from the Democratic Republic of the Congo.** *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Oct 2. doi: 10.4269/ajtmh.20-1240.
6. Tlayjeh H, Mhish OH, Enani MA, Alruwaili A, Tleyjeh R, Thalib L, Hassett L, Arabi YM, Kashour T, Tleyjeh IM. **Association of corticosteroids use and outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis.** *J Infect Public Health.* 2020 Sep 29;S1876-0341(20)30663-8. doi: 10.1016/j.jiph.2020.09.008.
7. Cusacovich I, Aparisi A, Marcos M, *et al.* **Corticosteroid pulses for hospitalized patients with COVID-19: Effects on mortality and in-hospital stay.** *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.30.20204719>.
8. Ji J, Zhang J, *et al.* **Glucocorticoid therapy does not delay viral clearance in COVID-19 patients.** *Critical Care* (2020) 24:565, doi.org/10.1186/s13054-020-03287-6
9. Ding C, Feng X, Chen Y, *et al.* **Effect of Corticosteroid Therapy on the Duration of SARS-CoV-2 Clearance in Patients with Mild COVID-19: A Retrospective Cohort Study.** *Infect Dis Ther* <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00337-y>
10. Fu HY, Luo JP. **Effects of Short-Term Low-Dose Glucocorticoids for Patients with Mild COVID-19, 2020.** *BioMed Research International*, <https://doi.org/10.1155/2020/2854186>
11. Liu Z, Li X, Fan G, *et al.* **Low-to-moderate dose corticosteroids treatment in hospitalized adults with COVID-19.** *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.045>.
12. Dabbous H M, El-Sayed M H, El Assal G, *et al.*, **A Randomized Controlled Study Of Favipiravir Vs. Hydroxychloroquine In COVID-19 Management: What Have We Learned So Far?** DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-83677/v1>
13. Dubina M V, Gomonova V V, Taraskina A E, *et al.* **Pathogenesis-based pre-exposure prophylaxis associated with low risk of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers at a designated Covid-19 hospital.** *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.25.20199562>.
14. Prodromos C, Rumschlag T. **Hydroxychloroquine is effective, and consistently so used early, for Covid-19: A systematic review.** *New Microbes and New Infections*, <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100776>.

15. Polat O, Korkusuz R, Berber M. **Hydroxychloroquine Use on Healthcare Workers Exposed to COVID-19 -A Pandemic Hospital Experience.** Med J Bakirkoy 2020;16(3):280-6, doi: 10.5222/BMJ.2020.50469
16. Almazrou, SH, Almalki, ZS, Alanazi, AS, *et al.* **Comparing the impact of Hydroxychloroquine based regimens and standard treatment on COVID-19 patient outcomes: A retrospective cohort study.** Saudi Pharmaceutical Journal (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.09.019>
17. Bhattacharya R, Chowdhury S, Mukherjee R, *et al.* **Preexposure Hydroxychloroquine use is associated with reduced COVID19 risk in healthcare workers - a Retrospective cohort.** MedRxiv preprint, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.09.20116806>
18. Luco J M. **Hydroxychloroquine as Post-Exposure Prophylaxis for Covid-19: Why simple data analysis can lead to the wrong conclusions from well-designed studies.** DOI: 10.13140/RG.2.2.24214.98880
19. Di Castelnuovo A, Costanzo S, *et al.* **RAAS inhibitors are not associated with mortality in COVID-19 patients: findings from an observational multicenter study in Italy and a meta-analysis of 19 studies.** Vascular Pharmacology (2020), <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106805>
20. Covino M, Matteis GD, *et al.* **Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers and Prognosis of Hypertensive Patients Hospitalized With Covid-19.** 2020. doi: 10.1111/imj.15078
21. Chen R, Yang J, Gao X, *et al.* **Influence of blood pressure control and application of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on the outcomes in COVID-19 patients with hypertension.** J Clin Hypertens. 2020;00:1–10. <https://doi.org/10.1111/jch.14038>
22. Horby P W & The RECOVERY Collaborative Group. **Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial.** Lancet, Published: October 05, 2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)
23. Wang B, Li D, Liu T, *et al.* **Subcutaneous injection of IFN alpha-2b for COVID-19: an observational study.** BMC Infectious Diseases (2020) 20:723. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05425-5>
24. Zheng F, Zhou Y, *et al.* **A Novel Protein Drug, Novaferon, as the Potential Antiviral Drug for COVID-19, 2020.** <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20077735>.
25. Tan Q, Duan L, *et al.* **Is oseltamivir suitable for fighting against COVID-19: In silico assessment, in vitro and retrospective study, 2020.** Bioorganic Chemistry 104: 104257, <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104257>
26. Salazar E, Christensen PA. **Early transfusion of a large cohort of COVID-19 patients with high titer anti-SARS-CoV-2 spike protein IgG convalescent plasma confirms a signal of significantly decreased mortality.** 2020, <https://doi.org/10.1101/2020.10.02.20206029>
27. Altuntas F, Ata N, Yigenoglu TN, *et al.* **Convalescent plasma therapy in patients with COVID-19.** Transfusion and Apheresis Science. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102955>
28. Rogers R, Shehadeh F, Mylona E, *et al.* **Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study.** MedRxiv preprint. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.18.20177402>
29. Liu S T H, Lin H-M, Baine I, *et al.* **Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study.** medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.20102236>.
30. Shao S, Wang Y, Kang H, Tong Z. **Effect of convalescent blood products for patients with severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and meta-analysis.** International Journal of Infectious Diseases (2020). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1443>

31. Gastine S, Pang J, Boshier FAT, *et al.* **Systematic review and patient-level meta-analysis of SARS-CoV-2 viral dynamics to model response to antiviral therapies.** MedRxiv preprint Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.20.20178699>.
32. Flumignan RLG, Tinôco JD, Pascoal PIF, Areias LL, Cossi MS, Fernandes MICD, Costa IKF, Souza L, Matar CF, Tendal B, Trevisani VFM, Atallah AN, Nakano LCU. **Prophylactic anticoagulants for patients hospitalised with COVID-19.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 9. Art. No.: CD013739. DOI: 10.1002/14651858.CD013739.
33. Kamel AM, Sobhy M, Magdy N, *et al.* **Anticoagulation outcomes in hospitalized Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies.** Rev Med Virol. 2020;e2180. Doi: <https://doi.org/10.1002/rmv.2180>
34. Longhitano Y, Racca F, Zanza C, *et al.* **Venous Thrombo-Embolism in Hospitalized SARS-CoV-2 Patients Treated with Three Different Anticoagulation Protocols: Prospective Observational Study.** Biology 2020, 9, 310. Doi:10.3390/biology9100310
35. Russo V, Cardillo G, Viggiano GV, Mangiacapra S, *Cet al.* **Fondaparinux Use in Patients With COVID-19: A Preliminary Multicenter Real-World Experience.** J Cardiovasc Pharmacol. 2020 Oct;76(4):369-371. doi: 10.1097/FJC.0000000000000893.
36. Zhao H, Zhu Q, Zhang C, Li J, Wei M, Qin Y, Chen G, Wang K, Yu J, Wu Z, Chen X, Wang G. **Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size.** Biomedicine and amp; Pharmacotherapy (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110825>
37. Galván-Román JM, Rodríguez-García SC, Vallejo ER, *et al.* **IL-6 serum levels predict severity and response to Tocilizumab in COVID-19: na observational study.** Journal of Allergy and Clinical Immunology (2020). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.018>
38. Menzella F, Fontana M, Salvarani C, *et al.* **Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 ARDS undergoing noninvasive ventilation.** Critical Care (2020) 24:589. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03306-6>
39. Kaminski MA, Sunny S, *et al.* **Tocilizumab Therapy of COVID-19: A Comparison of Subcutaneous and Intravenous Therapies.** International Journal of Infectious Diseases (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1447>
40. Vlaar A P J, de Bruin S, Busch M *et al.* **Anti-C5a antibody IFX-1 (vilobelimab) treatment versus best supportive care for patients with severe COVID-19 (PANAMO): an exploratory, open-label, phase 2 randomised controlled trial.** Lancet Rheumatol 2020, [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30353-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30353-2)
41. Brasil. **Ministério da Saúde.** Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (COVID-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 44: página 1-página 103.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:



CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe semanal de evidências: COVID-19: n. 006:** busca realizada entre 2 e 8 de outubro de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04573322/ Romênia	Outros produtos não enquadrados em classe terapêutica específica	Crocetina	Solução salina	Recrutando	02 de Outubro de 2020	Diffusion Pharmaceuticals Inc
2	NCT04573855/Brasil	Imunoterapia	Imunoglobulina anti SARS_CoV-2	Sem comparador	Ainda não recrutando	02 de Outubro de 2020	D'Or Institute for Research and Education
3	NCT04573153/Turquia	Expectorante, estimulante do apetite, vitaminas, antiparasitário	N-acetilcisteína, tartarato de L-carnitina, ribosídeo de nicotinamida, hidroxicloroquina	Sorbitol	Recrutando	02 de Outubro de 2020	ScandiBio Therapeutics AB Istanbul Medipol University Hospital Istanbul Umraniye Training and Research Hospital Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Research and Training Hospital Dr. Lutfi Kirdar Kartal Training and Research Hospital Bagcilar Training and Research Hospital Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital Alanya Alaaddin Keykubat University Alanya Training and Research Hospital Canakkale 18 Mart University Health Research and Application Hospital
4	NCT04573270/EUA	Terapia celular	Células mensenquimais (PrimePro)	Placebo	Completo	02 de Outubro de 2020	Thomas Advanced Medical LLC HeartStem Institute
5	NCT04575610/EUA	Outros produtos não enquadrados em classe terapêutica específica	PF-06650833	Placebo	Ainda não recrutando	05 de Outubro de 2020	Yale University Pfizer

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
6	NCT04575558/Brasil	Antiparasitário; antibiótico	Hidroxicloroquina; azitromicina	Sem comparador	Retirado	05 de Outubro de 2020	Latin American Cooperative Oncology Group Oncoclínicas
7	NCT04575038/País não divulgado	Outros produtos não enquadrados em classe terapêutica específica	Brequinar	Placebo	Ainda não recrutando	5 de Outubro de 2020	Clear Creek Bio, Inc.
8	NCT04575584/EUA	Antiviral	Molnupiravir	Placebo	Ainda não recrutando	5 de Outubro de 2020	Merck Sharp & Dohme Corp.
9	NCT04575597/EUA	Antiviral	Molnupiravir	Placebo	Ainda não recrutando	5 de Outubro de 2020	Merck Sharp & Dohme Corp.
10	NCT04575064/Alemanha	Antiviral	Remdesivir	Tratamento Padrão	Ativo, não recrutando	5 de Outubro de 2020	Professor Dr. Bernd Mählbauer Dept. of Statistics and Medical Biometry, University of Bremen INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale), Paris, France World Health Organization (WHO), R&D Blueprint, Geneva, Switzerland Klinikum Bremen-Mitte, gGmbH
11	NCT04574869/EUA	Outros produtos não enquadrados em classe terapêutica específica	RLS-0071	Placebo	Ainda não recrutando	5 de Outubro de 2020	ReAlta Life Sciences, Inc.
12	NCT04576312/Dinamarca	Antiparasitário	Niclosamida inalatória (UNI911)	Placebo	Recrutando	6 de Outubro de 2020	UNION therapeutics
13	NCT04576728/Espanha	Produtos biológicos	Trimodulin	Placebo	Recrutando	6 de Outubro de 2020	Biotest
14	NCT04577378/Egito	Produtos biológicos; antifúngico	ácido 13 cis retinóico aerossolizado + Itraconazol aerossolizado	ácido 13 cis retinóico aerossolizado	Ainda não recrutando	6 de Outubro de 2020	Kafrelsheikh University

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
15	NCT04578158/ Paquistão	antiviral; suplemento de dieta	Remdesivir + Quecertina	Remdesivir	Ainda não recrutando	7 de Outubro de 2020	Liaquat University of Medical & Health Sciences University of Milano Bicocca University of Pavia Dow University of Health Sciences University of Oxford
16	NCT04577534/ Finlândia	Imunoterapia	Tocilizumabe	Sem comparador	Recrutando	7 de Outubro de 2020	Jarmo Oksi Turku University Hospital
17	NCT04578236/País não divulgado	Produto biológico; Anti-hipertensivo	ácido 13 cis retinóico aerossolizado + captopril inalatório	Tratamento Padrão	Ainda não recrutando	7 de Outubro de 2020	Kafrelsheikh University
18	NCT04578210/Espanha	Produtos biológicos	Células T e NK	Sem comparador	Recrutando	7 de Outubro de 2020	Instituto de Investigaci3n Hospital Universitario La Paz Universidad Autonoma de Madrid Universidad Miguel Hernandez de Elche Asociaci3n Instituto de Investigaci3n Sanitaria BioCruces Fundaci3n para el Fomento de la Investigaci3n Sanitaria y Biom3dica de la Comunitat Valenciana
19	NCT04579640/Reino Unido	Suplemento de dieta	Vitamina D	Sem comparador	Ainda não recrutando	8 de Outubro de 2020	Queen Mary University of London Barts Charity Pharma Nord
20	NCT04579393/EUA	Produtos biológicos	Fostamatinibe	Placebo	Recrutando	8 de Outubro de 2020	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) National Institutes of Health Clinical Center (CC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inibidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão COVID-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negatificação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de Hidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clínico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Médicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID-19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negatificação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (COVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confirmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTion cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a COVID-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSEH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID-19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2. Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa contínua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticosteroíde inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com COVID-19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com COVID-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará – ICS/UFPa
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás – IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study – The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study – Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança do tratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda – EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará – PROPESQ/UFC
142	26/07/20	Uso de plasma obtido de pacientes convalescentes de COVID-19 como terapêutica coadjuvante no tratamento dos quadros de pneumonia grave	Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP
143	26/07/20	Uso de células-tronco mesenquimais no tratamento sintomático de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
144	26/07/20	Avaliação da eficácia e segurança de PTC299 em participantes hospitalizados com COVID-19 (FITE19)	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
145	26/07/20	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19 em Caxias do Sul	Fundação Universidade de Caxias do Sul FUCS/RS
146	26/07/20	Tratamento anti-androgênico para COVID-19 – AndroCoV trial	Flavio Cadegiani Endocrinologia e Serviços Médicos Ltda
147	26/07/20	Ensaio SARS-COV2 do coronavírus com colchicina (colcorona).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
148	26/07/20	Um estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo de lenzilumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 severa e crítica	Rede D'Or São Luiz S.A.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
149	01/08/20	Estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de ABX464 no tratamento de inflamação e na prevenção de insuficiência respiratória aguda associada à COVID-19 em pacientes com – 65 anos de idade e em pacientes com – 18 anos de idade, com pelo menos um fator de risco adicional, que foram infectados por SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
150	01/08/20	PIONEER – Estudo clínico randomizado e controlado da intervenção precoce em pacientes hospitalizados com COVID-19: favipiravir e tratamento convencional versus tratamento convencional	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz RJ
151	01/08/20	Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Veículo-Controlado, Multicêntrico, com Grupo Paralelo, de APL-9 em síndrome do desconforto respiratório, Leve a Moderada, decorrente de COVID-19 –(APL9-COV-201)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
152	01/08/20	Protocolo AT-03A-001: Estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de AT-527 em participantes com COVID-19 moderada	Chronos Clínica Médica LTDA
153	01/08/20	C4591001 – Estudo de fase 1/2/3, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador e de determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia de vacinas candidatas com SARS-COV-2 RNA contra a COVID-19 em adultos saudáveis.	Centro Paulista de Investigação Clínica e Serviços Médicos LTDA – CEPIC
154	08/08/20	Eficácia do uso do plasma convalescente no tratamento de pacientes com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina- Hemosc
155	08/08/20	Estudo adaptativo, multicêntrico, controlado e randomizado de fase 2/3 sobre a eficácia e segurança da Reparixina no tratamento de pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
156	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Hospitalizados com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
157	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Ambulatoriais com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
158	08/08/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos para avaliar a segurança e a eficácia do inibidor de alfa1-proteinase (humano) líquido mais tratamento médico padrão (SMT) versus placebo mais SMT em participantes hospitalizados com COVID-19	Sociedade Literária e Caritativa Santo Agostinho
159	15/08/20	Uso de plasma de pacientes convalescentes para tratamento de pacientes graves com diagnóstico de COVID-19.	Oncolog Clínica de Tratamento e Pesquisa em Hematologia e Oncologia LTDA.
160	15/08/20	Ensaio clínico prospectivo randomizado e controlado sobre o efeito da oxigenoterapia hiperbárica (OHB) em pacientes hospitalizados por COVID-19.	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- FM/UFMG
161	15/08/20	Sevoflurano versus sedação intravenosa em pacientes com COVID-19: um ensaio clínico randomizado.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
162	15/08/20	Prevenção da complicação cardíaca da COVID-19 com terapia precoce da síndrome coronariana aguda: estudo randomizado controlado	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia- SP
163	15/08/20	Estudo randomizado e controlado da inibição do complemento no tratamento da pneumonia por SARS-Cov-2 ESTUDO COMPVID.	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais- Fhemig
164	15/08/20	Terapia antisense no bloqueio da via calicreína-cinina na COVID-19: Estudo ASKCOV.	Associação Beneficente Síria- São Paulo- SP
165	15/08/20	Um estudo multicêntrico da infecção por SARS-CoV-2 em crianças com câncer, imunodeficiência ou após transplante de células-tronco.	Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer- GRAACC
166	22/08/20	D822FC00005- Estudo Aberto, de Múltiplas Doses para Avaliar a Farmacocinética, e a Segurança e Tolerabilidade de Suspensão de Acalabrutinibe Administrada Via Tubo Nasogástrico, Coadministrado Com um Inibidor da Bomba de Prótons, em Participantes Hospitalizados com COVID-19.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo- USP/ HCFMRP.
167	22/08/20	Óxido Nítrico Inalado Para Tratamento de Infecção por SARS-CoV-2: um ensaio clínico aberto, paralelo, multicêntrico e randomizado	União Brasileira de Educação e Assistência UBEA.
168	22/08/20	Papel da revacinação com BCG na proteção de profissionais de saúde contra a COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz- Fiocruz RJ.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
169	22/08/20	Ensaio clínico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg, administrada três vezes ao dia, no tratamento de participantes adultos diagnosticados com COVID-19 com sintomas leves em condição domiciliar/ambulatorial atendidos no sistema de saúde público do município de Mesquita- RJ	Secretaria de Municipal de Saúde de Mesquita SEMUS.
170	29/08/20	Efeito dos probióticos orais Streptococcus salivarius K12 e Lactobacillus brevis CD2 nos desfechos clínicos de pacientes com Covid-19 tratados em unidade de terapia intensiva: um ensaio clínico randomizado.	Universidade de Passo Fundo- FUPF
171	29/08/20	Avaliação de rivaroxabana versus tratamento padrão em pacientes clinicamente doentes com COVID-19 na redução do risco de tromboembolismo venoso pós-alta (O estudo MICHELLE).	Hospital e Maternidade Christóvão da Gama (HMCG).
172	29/08/20	Protocolo CDFV890D12201- Estudo de Fase 2, randomizado, controlado, aberto, multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança de DFV890 para o tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2 que apresentam pneumonia decorrente da COVID-19 e comprometimento da função respiratória.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
173	29/08/20	CNT0136COV2001: Estudo de Fase 2, Randomizado, Duplo-cego, Controlado por Placebo para Avaliar a Eficácia e Segurança de Siricumabe na COVID-19 Crítica ou Grave Confirmada.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
174	29/08/20	Estudo de fase 2 a 3, randomizado, duplo-cego, multicêntrico e de desenho adaptativo para avaliar a segurança, eficácia, farmacocinética e farmacodinâmica do bio101 na prevenção da deterioração respiratória em pacientes hospitalizados por pneumonia relacionada à COVID-19, em estágio grave. Protocolo BIO101-CL05.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
175	05/09/20	Implementação do protocolo de acupuntura preventiva para estimular imunidade frente à COVID-19	Centro de Pós-Graduação São Leopoldo Mandic Faculdade de Odontologia/SP
176	05/09/20	Telerreabilitação como alternativa à pandemia COVID-19 e seus efeitos na capacidade funcional, saúde mental e qualidade de vida de idosos com doença de Alzheimer: um ensaio clínico randomizado e controlado.	Departamento de Fisioterapia- Universidade Federal de São Carlos- UFSCar

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
177	05/09/20	Opaganib, um Inibidor da Esmingosina Quinase-2 (SK2) em Pneumonia por COVID-19: Um Estudo de Fase 2/3, Randomizado, Duplo-cego, Controlado por Placebo em Sujeitos Adultos Hospitalizados com Pneumonia Grave por SARS-CoV-2 Positivo	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.
178	05/09/20	Estudo de fase 1 para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da vacina HDT-301 contra SARS-CoV-2	Serviço Nacional de Aprendizagem Industrial
179	05/09/20	Terapias anticoronavírus (ACT) para impedir a progressão de COVID-19: Estudos Randomizados.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
180	05/09/20	Estudo randomizado, pragmático, multicêntrico, controlado e aberto, avaliando o uso de rivaroxabana em pacientes com COVID-19 leve ou moderado (Estudo CARE)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
181	12/09/2020	Protocolo VAC31518COV3001: Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de Ad26.COVS para prevenção da COVID-19 mediada pelo SARS-CoV-2 em adultos com 18 anos de idade ou mais	Prefeitura de Nova Iguaçu- Hospital Geral de Nova Iguaçu
182	19/09/2020	Análise de segurança e eficácia da ivermectina e da colchicina como monoterapias, e da ivermectina em associação com a colchicina no desfecho clínico de pacientes ambulatoriais com COVID-19, no município de Recife, através de consultas presenciais e telemonitoramento clínico	Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
183	19/09/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no tratamento COVID-19 no Brasil	Universidade Federal do Acre- UFAC
184	19/09/2020	Inibidor de C1 esterase recombinante humano (conestata alfa) na prevenção da infecção severa por SARS-CoV-2 em participantes hospitalizados com COVID-19: um estudo piloto randomizado, de grupos paralelos, aberto, multicêntrico (PROTECTCOVID-19)	Praxis Pesquisa Medica S/s LTDA
185	19/09/2020	Estudo de fase 1/2, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, do TL-895 com o tratamento padrão disponível versus tratamento padrão disponível para tratamento de COVID-19 em participantes com câncer	Associação dos Funcionários Públicos do Estado do Rio Grande do Sul- AFPERGS
186	19/09/2020	The Proxa-AndroCoV Trial	Flávio Cadegiani Endocrinologia e Serviços Médicos LTDA

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
187	19/09/2020	Protocolo 998- Estudo de fase II randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, multicêntrico, para investigar a eficácia e a segurança da trimodulina (BT588) como terapia adicional ao padrão de tratamento em participantes adultos com COVID-19 grave	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP.
188	26/09/20	Efeitos da administração do AP1189, um ativador de vias pro-resolutivas, nas alterações pulmonares de pacientes com COVID-19 e oxigenação comprometida (RESOLVIR)	Pró-reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG
189	26/09/20	Estudo Clínico em Duas Etapas para Avaliar a Segurança e a Eficácia do Metotrexato Veiculado em Nanopartículas Lipídicas (LDE-MTX) no Tratamento de Pacientes com COVID-19 de Intensidade Moderada	Pró-reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG
190	26/09/20	Estudo de fase 3, randomizado, duplo cego e controlado por placebo da segurança e eficácia de losmapimod em sujeitos adultos que apresentam COVID-19 (ESTUDO LOSVID)	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte
191	03/10/2020	Efetividade da máscara de mergulho adaptada (máscara owner) para ventilação não-invasiva no cenário da pandemia pelo SARS-CoV-2: ensaio clínico randomizado.	Universidade de Santa Cruz do Sul- Unisc
192	03/10/2020	Estudo de Eficácia e Segurança da Heparina Não Fracionada Administrada por Via Inalatória a Portadores de COVID-19 Internados em Leitos Dedicados e Recebendo Heparina Sistêmica.	Instituto Prevent Senior – IPS.
193	03/10/2020	Antivirais para Pacientes Adultos Hospitalizados com Infecção por SARS-CoV-2: Estudo Randomizado, Fase 2/3, Multicêntrico, Controlado por Placebo, Duplo Cego, Adaptativo, com Multi-Braços e Estágios	Associação Beneficente Síria- Hospital do Coração- Hcor
194	03/10/2020	Estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, de grupos paralelos, exploratório de eficácia e segurança de glenzocimabe na síndrome da angústia respiratória aguda relacionada ao SARS-CoV-2.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
195	03/10/2020	Estudo Aberto e Randomizado de Plasma CONvalescente para Adultos Hospitalizados com Doença Respiratória Aguda pela COVID-19 (CONCOR-1).	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti- HEMORIO.



Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEP podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.