

INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 ^{Nº96}

BUSCA REALIZADA EM 18 DE AGOSTO DE 2020

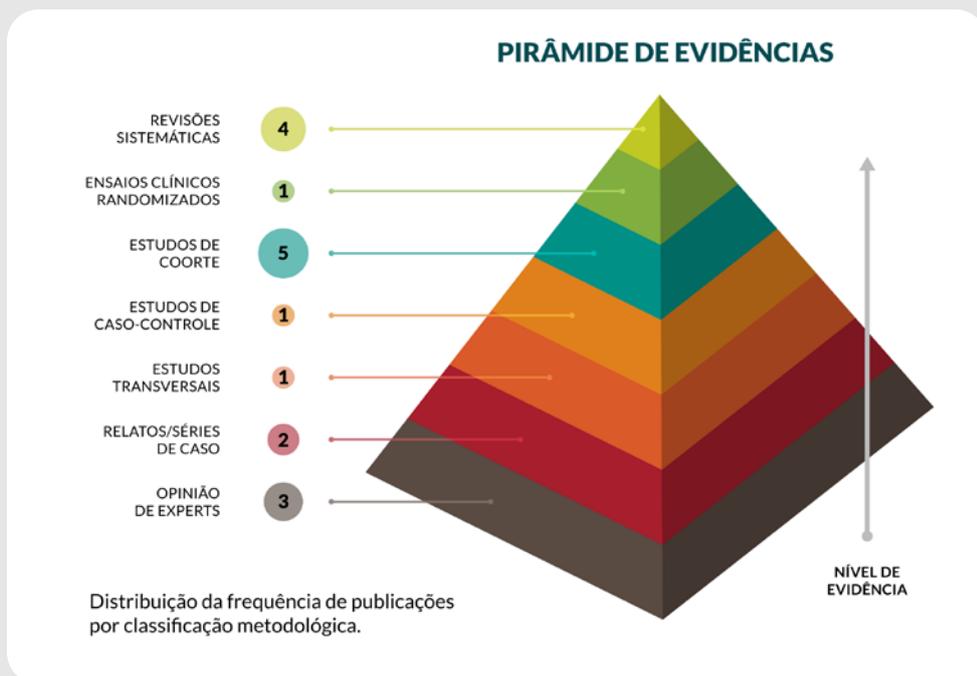
APRESENTAÇÃO:

O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. 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. Essa avaliação 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 17 ARTIGOS E 11 PROTOCOLOS

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



SUMÁRIO

Lopinavir/Ritonavir	3
<i>Revisão sistemática rápida</i>	
Dexametasona	3
<i>Revisão sistemática rápida</i>	
Hidroxicloroquina	4
<i>Revisão sistemática</i>	
Interferons	5
<i>Revisão sistemática rápida</i>	
Auxora	6
<i>Ensaio clínico randomizado</i>	
Anti-inflamatórios não esteroidais	7
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Ivermectina, Doxiciclina, Hidroxicloroquina e Azitromicina	8
<i>Coorte prospectiva</i>	
Tocilizumabe	9
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Timosina α1	10
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Glicocorticoides	10
<i>Coorte retrospectiva</i>	
Tocilizumabe	11
<i>Estudo de caso-controle</i>	
Hidroxicloroquina	12
<i>Estudo transversal</i>	
Hidroxicloroquina	13
<i>Série de casos</i>	
Metilprednisolona	13
<i>Relato de caso</i>	
Hidroxicloroquina	14
<i>Revisão narrativa</i>	
Corticosteroides	15
<i>Revisão narrativa</i>	
Inibidores da enzima conversora da Angiotensina e bloqueadores do receptor da Angiotensina	15
<i>Revisão narrativa</i>	
Referências	17
Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na Base ClinicalTrials.gov	19
Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela CONEP	21

LOPINAVIR/RITONAVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ BRASIL

Nesse estudo, os autores realizaram uma revisão sistemática rápida com o objetivo de sumarizar as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança da combinação antiviral de lopinavir/ritonavir (Lop/r) no manejo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Quatro bases foram exploradas pelos autores: Pubmed, Embase, Cochrane e WHO Global Literature. Ao final das buscas, oito estudos foram incluídos: cinco estudos de coorte, dois ensaios clínicos e um ensaio clínico não-randomizado. Ensaios clínicos randomizados: Cao *et al.* avaliaram 199 pacientes que fizeram uso de Lop/r ou terapia padrão. Não houve diferença entre os grupos para o tempo até a melhora clínica. Também não houve diferença significativa no estado clínico e carga viral. O grupo Lop/r apresentou maior taxa de adversos graves em relação ao grupo controle; Li *et al.* avaliaram 86 pacientes divididos nos grupos controle, Lop/r e umifenovir. Não houve diferença significativa no tempo médio de negatificação viral, nem melhora em desfechos clínicos entre os grupos. Ensaio clínico não-randomizado: 80 pacientes agrupados entre tratados com Lop/r vs. favipiravir foram avaliados. Observou-se menor tempo para negatificação viral, melhora na tomografia de tórax e menor risco de eventos adversos no grupo favipiravir. Estudos de coorte: uma coorte retrospectiva, com 504 pacientes, não observou redução da mortalidade entre os pacientes que utilizaram Lop/r em relação ao grupo que não fez uso. Entre os quatro estudos de coorte que avaliaram a carga viral ou o tempo para a negatificação viral, um deles observou maior associação entre a redução de carga viral ou do tempo para negatificação viral e a exposição a Lop/r quando comparado aos corticosteroides. Os autores concluíram que o uso de Lop/r no tratamento da COVID-19 ainda é incerto e que os resultados dos ensaios clínicos atualmente em andamento, podem reduzir as incertezas sobre o uso dessa terapia.¹

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 10 de 16 critérios foram atendidos. Os autores não fizeram uso de um protocolo de revisão. A seleção e a extração dos dados não foram realizadas em duplicata e a heterogeneidade dos estudos não foi avaliada/discutida. Além disso, não foi realizada metanálise.

DEXAMETASONA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ ARGENTINA

Segundo os autores deste artigo, a recente publicação dos resultados preliminares do ensaio multicêntrico randomizado (RECOVERY) relatando a eficácia do tratamento com baixas doses de dexametasona em pacientes com infecção grave por SARS-CoV-2, levanta a necessidade de uma revisão abrangente da literatura atualmente disponível, a fim de identificar e avaliar criticamente as evidências sobre a eficácia e segurança da terapia com dexametasona em pacientes adultos com COVID-19, considerando seu impacto nos resultados clinicamente relevantes. Neste sentido, os autores realizaram uma busca ampla e não sistemática em vários bancos de dados, organizações de

saúde nacionais e internacionais, repositórios e bancos de dados de diferentes agências, diretrizes de prática clínica ou protocolos baseados em evidências, no intuito de selecionar ensaios clínicos randomizados (ECRs) realizados com pacientes adultos hospitalizados com COVID-19, com dados disponíveis sobre a eficácia e segurança do tratamento com dexametasona sistêmica, em comparação com o tratamento padrão. Os desfechos de interesse incluíram: mortalidade hospitalar relacionada ao SARS-CoV-2, mortalidade global, necessidade de assistência ventilatória mecânica (AVM), tempo de AVM, tempo de internação hospitalar e efeitos adversos que levaram à descontinuação do tratamento. A metodologia GRADE foi utilizada para avaliar a qualidade e a certeza das evidências selecionadas, para cada resultado. Como resultados, foi informado que 126 referências foram encontradas, 13 tiveram seus textos completos avaliados e apenas 1 referência foi incluída nesta revisão. A evidência incluída indicou que o uso de glicocorticoides (dexametasona 6 mg/dia por 10 dias) em pacientes com pneumonia por COVID-19 foi associada a uma redução na mortalidade geral em 28 dias, (22,9% vs. 25,7; RR 0,83, IC 95% 0,75 a 0,93), ou seja, seria necessário tratar 33 pacientes para evitar um óbito (NNT 33), (evidência de alta confiança). Em adição, foi observada uma redução global significativa na progressão dos sintomas respiratórios com necessidade de AVM nos pacientes tratados (5,7% vs. 7,8%; RR 0,77; IC 95% 0,62 a 0,95) (evidência de confiança moderada). Diante dessas observações, os autores concluem que a administração de dexametasona (6 mg/dia, por 10 dias) é recomendada para pacientes com pneumonias graves por COVID-19 e necessidade de oxigenoterapia ou AVM, tomando-se os cuidados habituais para o uso de corticosteroides em baixas doses.²

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou parcialmente 5 de 16 critérios, sendo 3 deles não aplicáveis, pois não foi realizada metanálise. Por ser uma revisão rápida, algumas limitações são inerentes a esse tipo de estudo. No entanto, os seguintes critérios não foram contemplados: a questão da pesquisa e os critérios de inclusão da revisão não incluíram todos os componentes do acrônimo PICO; não houve registro prévio do protocolo de revisão; os critérios para utilização de uma estratégia de busca abrangente foram parcialmente atendidos. Ademais, não está claro se fizeram a seleção e extração dos dados em pares; não foi providenciada uma lista dos estudos excluídos, nem justificativas para possíveis exclusões. Por fim, os autores não declararam a técnica utilizada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos, e o financiamento dos estudos individuais não foi declarado.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ ISRAEL

Trata-se de uma revisão sistemática para avaliar a evidência clínica existente sobre uso de hidroxicloroquina (HCQ) para a prevenção e tratamento de COVID-19. Foram selecionados estudos clínicos que descrevem a administração de HCQ para tratar ou prevenir COVID-19 no PubMed. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECRs), coortes comparativas não randomizadas e estudos de série de casos que foram submetidos à revisão por pares. Um total de 623 estudos

foram selecionados e 17 estudos, avaliando o tratamento HCQ, foram incluídos. Um total de 13 eram estudos observacionais e 4 eram ECRs. Em termos de efeito sobre as taxas de mortalidade, os estudos observacionais forneceram resultados conflitantes. No geral, os ECRs, incluindo um grande ECR britânico que ainda não foi publicado, não mostraram efeito significativo da HCQ nas taxas de mortalidade, cura clínica e resposta virológica. O uso de HCQ como agente profilático pós-exposição foi considerado ineficaz em um ECR. Os autores concluem que não há evidências que sustentem o uso da HCQ para profilaxia ou tratamento de COVID-19. Muitos ensaios observacionais foram metodologicamente falhos. Os esforços científicos foram fragmentados e testes bem conduzidos só recentemente foram concluídos, mas ainda são discordantes.³

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o artigo contempla 7 de 16 critérios listados, sendo que 4 não se aplicam porque os autores não fazem metanálise dos dados. Não está claro se a extração dos dados foi feita em duplicata. Apesar dos autores comentarem o risco de viés de cada estudo, não fica claro também qual ferramenta eles utilizaram para avaliar isso. Não foi apresentada uma lista com justificativa dos estudos excluídos da revisão, e também não são mencionadas as fontes de financiamento das pesquisas incluídas. Além disso, os autores mencionam um estudo que ainda não foi publicado para argumentar a ausência de evidência sobre benefícios da HCQ na COVID-19, configurando uma fragilidade na metodologia do artigo.

INTERFERONS

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ BRASIL

O trabalho teve como objetivo identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar evidências científicas disponíveis sobre os efeitos profiláticos e terapêuticos dos interferons (IFNs) para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). Foi feita uma revisão sistemática rápida, com busca em 22 de julho de 2020, em diferentes bases de dados e na literatura cinzenta. A partir de 3.010 referências identificadas na literatura, um total de 26 estudos foram incluídos. Destes, 18 estudos são protocolos de pesquisa em andamento. Outros oito estudos com resultados são: dois ensaios clínicos randomizados, um estudo de intervenção não randomizado, dois coortes retrospectivos e três séries de casos. Todos os estudos incluídos avaliaram os efeitos terapêuticos de IFNs do tipo I (alfa ou beta). Apenas uma série de casos avaliou profilaxia de IFN para COVID-19, mostrando que ao longo de 28 dias nenhum dos 1.944 profissionais da saúde saudáveis apresentaram teste positivo para SARS-CoV-2 ou sintomas da doença, após receberem cuidados profiláticos com IFN. No entanto, este estudo tem alto risco de viés e qualidade da evidência muito baixa. Já para o tratamento de pacientes com COVID-19 o IFN, quando associado à ribavirina e ao cuidado padrão, foi superior ao cuidado padrão nos desfechos: melhora clínica, tempo de internação hospitalar e tempo para negatividade da carga viral. Quando o IFN foi associado ao cuidado padrão, o resultado foi superior ao cuidado padrão para os desfechos mortalidade e percentual de alta hospitalar. Outros desfechos, como melhora clínica, tempo de internação hospitalar, admissão em UTI ou necessidade de ventilação mecânica invasiva,

não mostraram diferença entre os grupos. Por fim, o IFN do tipo I foi superior ao umifenovir no tempo para negatividade da carga viral. A avaliação de segurança mostrou que apesar dos estudos apresentarem eventos adversos, nenhum evento adverso grave foi relatado e em nenhum estudo houve descontinuidade do tratamento por este motivo. O risco de viés destes estudos foi considerado de moderado a alto e a certeza na evidência variou de muito baixa a baixa entre os desfechos. Os autores concluem que até o momento, a eficácia e a segurança profilática e terapêutica de IFN do tipo I para infecção por SARS-CoV-2 são frágeis e incipientes, portanto, consideradas limitadas. Eles comentam que os resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento devem reduzir esta incerteza para orientar a tomada de decisão.⁴

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contempla 10 de 16 critérios foram atendidos, sendo que 4 desses critérios não se aplicam por estar relacionados à metanálise dos dados. Os autores até apresentam uma metanálise para 3 estudos que avaliaram um desfecho comum, o percentual de mortalidade, mas essa análise é considerada inválida porque os estudos possuem delineamentos diferentes. Além disso, não está claro no artigo se a seleção e a extração dos dados foram feitas em duplicata e os autores não fornecem uma lista com justificativa dos artigos excluídos da revisão.

AUXORA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Os inibidores dos canais de cálcio ativados pela liberação de cálcio (CRAC) estabilizam o endotélio pulmonar e bloqueiam a liberação de citocinas pró-inflamatórias, potencialmente mitigando as complicações respiratórias observadas em pacientes com COVID-19. Assim, este estudo teve como objetivo verificar a segurança, tolerabilidade e eficácia do Auxora, um novo inibidor de canais de cálcio ativados pela liberação de cálcio (CRAC) administrado por via intravenosa, em adultos com pneumonia COVID-19 grave ou crítica. Para isso, foi realizado um estudo clínico randomizado, controlado e aberto (ClinicalTrials.gov sob nº NCT04345614 NCT04345614), no qual os participantes foram randomizados 2:1 para receber três doses de Auxora uma vez ao dia (dose inicial de 2,0 mg/kg, sendo no máximo 250 mg, e doses subsequentes de 1,6 mg/kg, sendo no máximo 200 mg, em 24 e 48 h) versus tratamento padrão (TP) sozinho. Os autores não mencionam quais terapias adotadas na TP, mencionando apenas que os pacientes receberam tratamento antiviral, porém sem terapias imunossupressoras. No total, 17 pacientes com pneumonia grave e três com pneumonia COVID-19 crítica foram randomizados para Auxora e 9 com pneumonia grave e um com pneumonia COVID-19 crítica para SOC. Quanto a segurança, os autores reportam que proporções semelhantes de pacientes que receberam Auxora e SOC experimentaram 1 evento adverso (75% versus 80%, respectivamente). Menos pacientes que receberam Auxora experimentaram eventos adversos graves versus TP (30% versus 50%, respectivamente). Dois pacientes (10%) que receberam Auxora e dois (20%) que receberam SOC morreram durante os 30 dias após a randomização. Quanto à eficácia,

os participantes tratados Auxora tiveram um tempo médio de recuperação mais curto (5 dias) do que o grupo TP (12 dias); a razão da taxa de recuperação foi de 1,87 (intervalo de confiança de 95% [IC], 0,72 a 4,89). Além disso, três dos 17 pacientes tratados com Auxora (18%) foram intubados em comparação com quatro dos oito (50%) do grupo TP (redução do risco absoluto = 32%; IC de 95%, -0,07, 0,71). Um desfecho composto de morte ou ventilação mecânica invasiva ocorreu com menos frequência em pacientes tratados com Auxora (18%) em comparação TP (56%) com uma razão de risco de 0,23 (IC de 95%, 0,05 a 0,96; $p < 0,05$). A melhora clínica, medida pela média de uma escala ordinal de 8 pontos, foi maior no grupo Auxora começando no dia 4, atingindo significância estatística no dia 6, e permaneceu significativa do dia 9 ao dia 12 ($p < 0,05$). No dia 4, a razão de possibilidades para deterioração clínica na escala ordinal de 8 pontos para o grupo Auxora, em comparação com o grupo de tratamento padrão, foi de 0,21 (IC de 95%, 0,04 a 0,098; $p < 0,05$). A melhora clínica foi mais pronunciada em pacientes com $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ basal entre 101 e 200, com a diferença nas médias alcançando significância estatística no dia 7, que foi mantido até o dia 12. Com esses resultados, e seguindo as orientações da FDA, a inscrição no estudo foi interrompida precocemente para permitir a transição para um estudo randomizado, cego e controlado por placebo.⁵

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 a alto. 1) Geração da sequência aleatória: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 2) Ocultação de alocação: não houve ocultação da alocação (alto risco de viés). 3) Cegamento de participantes e profissionais: estudo aberto (alto risco de viés). 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: O estudo não relata esta informação (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: O estudo parece estar livre de outras fontes de viés.

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS

COORTE RETROSPECTIVA \ INGLATERRA

O objetivo do estudo foi investigar a associação entre o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e mortes por COVID-19. O estudo foi conduzido usando dados de registros eletrônicos de saúde de atenção primária associados a dados de óbitos. Identificou-se duas coortes, antecipando que fatores que influenciam o uso de AINE e potenciais vieses: 1) População geral; 2) População com osteoartrite (AO)/artrite reumatoide (AR). O acompanhamento de cada coorte começou em 1º de março de 2020 e terminou na data de morte ou no término do estudo (14 de junho de 2020). O desfecho de interesse foi morte relacionada a COVID-19. Na população geral, incluiu-se 535.519 usuários de AINEs e 1.924.095 não usuários. A idade média foi 53 anos (IQR: 42–64) entre os usuários de AINEs e 49 anos (IQR: 36–60) entre os não usuários. Os usuários atuais de AINEs eram mais propensos a serem obesos, ex-fumantes e ter histórico médico de hipertensão, diabetes, doenças

respiratórias, câncer, doença renal crônica, OA e AR, do que os não usuários. Identificou-se 829 mortes relacionadas a COVID-19 na população geral. A HR bruta para o uso atual de AINE foi de 1,25 (IC 95%: 1,07–1,46), em comparação com o não uso. Após o ajuste para idade e sexo, não foi observada evidência de diferença no risco de morte relacionada a COVID-19 associada ao uso atual de AINE (HR = 1,08, IC 95%: 0,93–1,27). Na população RA/OA, inclui-se 175.631 usuários de AINEs e 1.535.421 não usuários. A idade média foi de 63 anos (IQR: 55–71) entre os usuários atuais de AINEs e 68 anos (IQR: 58–76) entre os não usuários. Os usuários atuais de AINEs eram mais propensos a serem obesos, ex-fumantes/fumantes atuais, ter tido mais consultas, ter prescrição de inibidores da bomba de prótons e medicamentos antirreumáticos modificadores da doença do que os não usuários. No entanto, os não usuários eram mais propensos a ter comorbidades do que os usuários atuais de AINE. Identificou-se 2.564 mortes relacionadas a COVID-19 na população de RA/OA. A HR bruta para o uso atual de AINE foi de 0,43 (IC 95%: 0,36–0,52), em comparação com o não uso. Após o ajuste para idade e sexo, HR = 0,84, IC 95%: 0,70–1,00. Os autores concluem que não foram encontradas evidências de efeito prejudicial dos AINEs nas mortes relacionadas a COVID-19. Dessa forma, pessoas atualmente prescritas com AINEs para suas doenças crônicas devem continuar seu tratamento.⁶

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. As limitações do estudo se referem à exclusão de diversos pacientes das análises, seja por motivos de possível confundimento, seja por falta de completude dos dados. Dessa forma, a estratégia para lidar com esses dados foi a exclusão deles, o que pode trazer vieses à análise.

IVERMECTINA, DOXICICLINA, HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

COORTE PROSPECTIVA \ BANGLADESH

Nesse estudo, os autores avaliaram 400 pacientes diagnosticados com COVID-19. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo A – 200 pacientes tratados com ivermectina (18 mg no primeiro dia) e doxiciclina (100 mg duas vezes ao dia por 05 dias); grupo B – 200 pacientes que receberam hidroxiclороquina (800 mg no primeiro dia, seguido de 400 mg diariamente por 10 dias) e azitromicina (500 mg no primeiro dia, seguido de 250 mg nos dias seguintes por 4 dias). Dos 400 pacientes avaliados no estudo, nenhum desenvolveu COVID-19 grave ou crítica. A média de idade dos pacientes foi de 36,4 anos no grupo A e 39,42 anos no grupo B. Homens foram maioria nos dois grupos, correspondendo a 78,5% no grupo A e 94% no grupo B. Entre as comorbidades, 11 (5,5%) pacientes tinham hipertensão no grupo A e 8 (4%) pacientes no grupo B, 8 (4%) pacientes e 10 (5%) pacientes tinham diabetes mellitus, nos grupos A e B respectivamente. A depuração viral no grupo A, com cinco dias, ocorreu em 66% dos pacientes. Com seis dias, ocorreu em 83,5%. Já no grupo B, os valores de depuração viral se igualaram aos do grupo A somente com 11 e 12 dias de avaliação, quando 77% e 81,5% dos pacientes negativaram os exames de detecção de SARS-CoV-2. Os autores concluíram que o tratamento combinado de ivermectina e doxiciclina parecem ser uma terapia segura

e eficaz no tratamento de pacientes com COVID-19. Mas alertam que mais estudos são necessários para confirmar esses achados.⁷

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Não houve um grupo controle no estudo (principal limitação). Além disso, os autores não identificaram e/ou relataram estratégias para lidar com fatores de confusão.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Este artigo investigou a associação entre a exposição ao tocilizumabe (TCZ) e mortalidade hospitalar entre pacientes internados em UTI. Foram incluídos pacientes com idade acima de 18 anos, com COVID-19 confirmada laboratorialmente internados em UTI de 13 hospitais participantes. Os pacientes que receberam TCZ foram comparados aos que não receberam. O desfecho primário avaliado foi a mortalidade hospitalar. Ao todo foram incluídos 764 pacientes, dos quais 210 (27%) receberam TCZ e 554 não receberam. Para cálculo do escore de propensão, foram incluídos 630 pacientes, dos quais 210 receberam TCZ e 420 não receberam. Dos 210 tratados com TCZ, 206 (98%) receberam dosagem 400 mg, dois (1%) receberam 8 mg/kg, e dois (1%) receberam outras doses; 185 (88%) receberam uma infusão e 25 (12%) receberam uma segunda infusão, o tratamento foi administrado em uma mediana de 9 dias (IQR 6-12) após o início dos sintomas relatados pelo paciente, uma mediana de 3 dias (1-7) a partir da data de hospitalização, e uma mediana de 0 dias (0-2) a partir da data de suporte da UTI. 358 (57%) pacientes morreram, 102 (49%) tratados com TCZ e 256 (61%) não tratados. A sobrevivência média geral desde o momento da admissão entre os pacientes que receberam TCZ e foi de 19 dias (16-26) para aqueles que não receberam TCZ (HR: 0,71, IC 95%: 0,56-0,89; $p = 0,0027$). Houve associação entre o tratamento e a redução da mortalidade hospitalar (HR 0,64; IC 95%: 0,47-0,87; $p = 0,0040$). Os autores concluíram que os pacientes com COVID-19 necessitando de suporte de UTI que receberam TCZ tiveram mortalidade reduzida.⁸

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos. Os dois grupos não eram semelhantes, os indivíduos tratados com TCZ eram mais jovens, porém foram feitas análises para ajustar variáveis confundidoras. A maior parte dos autores declararam algum conflito de interesse.

TIMOSINA α 1

COORTE RETROSPECTIVA \ CHINA

O presente artigo trata de um estudo multicêntrico de coorte retrospectiva que teve como objetivo avaliar a potencial eficácia terapêutica da timosina α 1 em pacientes críticos com COVID-19. A timosina α 1 atua como um modulador imunológico e exerce grande influência biológica na regulação da função do sistema imunológico em muitas doenças, incluindo sepse, imunossupressão induzida por quimioterapia e síndrome da imunodeficiência adquirida. Os desfechos primários do estudo foram as taxas de mortalidade de 28 e 60 dias, e os desfechos secundários foram o tempo de internação hospitalar e a duração total da doença. Após adoção dos critérios de inclusão e exclusão, os dados de 334 pacientes com COVID-19 foram utilizados. Desses, 231 (69,2%) eram do tipo grave, 103 (30,8%) do tipo crítico, 102 usavam timosina α 1 (1.6 mg 1x/dia ou 12/12h por > 5 dias) e 232 não. Em comparação ao grupo não tratado, a doença foi mais grave no grupo timosina α 1, sendo o grupo também caracterizado por idade avançada. Os resultados mostraram que houve uma diferença significativa na mortalidade em 28 dias entre o grupo timosina α 1 e o grupo não tratado no modelo ajustado ($p = 0,016$), enquanto nenhuma diferença significativa na mortalidade em 60 dias ou tempo de sobrevivência foram encontrados entre os dois grupos. Ademais, em comparação com o grupo não timosina α 1, a permanência no hospital e o curso total da doença dos pacientes foram mais longos no grupo timosina α 1 após o ajuste para fatores de confusão ($p = 0,024$ e $p = 0,192$, respectivamente). Nos pacientes críticos, o tratamento com timosina α 1 reduziu significativamente a mortalidade em 28 dias ($p = 0,013$), melhorou a PaO_2/FiO_2 ($p = 0,036$), e prolongou o tempo de internação hospitalar ($p < 0,001$), bem como o curso total da doença ($p < 0,001$). Concluindo, os autores relatam que mais estudos são necessários para investigar os mecanismos subjacentes, dosagem e duração da terapia com timosina α 1 para pacientes graves com COVID-19.⁹

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos, embora um deles não fora aplicável, pois o acompanhamento dos pacientes foi completo. As seguintes limitações foram encontradas: os grupos tratado e não tratado eram muito heterogêneos, comprometendo a comparação entre eles. Ademais, os investigadores não deixam claro o tempo de acompanhamento dos pacientes no estudo.

GLICOCORTICOIDES

COORTE RETROSPECTIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo cujo objetivo principal foi determinar se o tratamento com glicocorticoides, em pacientes com COVID-19, está associado à redução da mortalidade ou da necessidade de ventilação mecânica (VM). Os seguintes desfechos primários foram analisados: mortalidade hospitalar ou VM intra-hospitalar. De um total de 2.998 pacientes examinados, 1.806 preencheram os critérios de inclusão. Destes, 140 (7,7%) foram tratados com glicocorticoides nas primeiras 48 horas de internação e 1.666 não receberam glicocorticoides. Os resultados do estudo

demonstraram que, de uma forma geral, o uso precoce de glicocorticoides não pode ser associado à mortalidade hospitalar ou redução da necessidade de VM tanto no modelo não ajustado quanto no ajustado. No entanto, houve heterogeneidade significativa do efeito do tratamento nos subgrupos definidos pelas concentrações de Proteína C-Reativa (PCR) ($p=0,008$). Desta forma, os autores concluíram que o uso precoce de glicocorticoides em pacientes com PCR inicial de 20 mg/dL ou superior, foi associado a um risco significativamente reduzido de mortalidade ou VM. Por outro lado, esta conclusão não pode ser observada quando o tratamento com glicocorticoides foi feito em pacientes com valores de PCR menores que 10 mg/dL. Concluindo, os investigadores relatam que, assim como outros estudos, este não demonstrou associação do uso de corticoides sistêmicos com a redução da mortalidade em pacientes com COVID-19. Ademais, estudos adicionais são necessários para se avaliar o papel da PCR na orientação do uso ou não de glicocorticoides no tratamento dessa doença.¹⁰

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos, embora um deles não fora aplicável, pois o acompanhamento dos pacientes foi completo. Algumas limitações são inerentes a este estudo: como o mesmo foi feito em um único centro, os resultados podem não ser generalizáveis. Por se tratar de uma análise retrospectiva, vieses de confusão podem influenciar os resultados. Além disso, os grupos tratados e não tratados foram heterogêneos, sendo que os pacientes tratados com glicocorticoides eram mais propensos a ter doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, artrite reumatoide ou lúpus.

TOCILIZUMABE

ESTUDO DE CASO-CONTROLE \ FRANÇA

Considerando estudos anteriores que mostram alguns benefícios do uso do Tocilizumabe (TCZ) no tratamento da COVID-19, o grupo realizou um estudo de caso-controle, no qual o principal objetivo foi verificar o efeito do TCZ, em termos de necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) e/ou mortalidade, em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. O presente trabalho comparou um grupo controle (176 pacientes) com o grupo tratado com TCZ (30 pacientes), o qual incluiu todos os pacientes (exceto os que já se encontravam na UTI com VMI) que receberam tratamento padrão (hidroxicloroquina ou lopinavir-ritonavir ou corticosteroides e antibióticos) e TCZ (8mg/kg por dose, 1 ou 2 doses). Um desfecho primário combinado (mortalidade e/ou exigência de VMI) foi usado para comparar os dois grupos. O resultado da análise dos dados mostraram que a exigência de VMI foi maior no grupo controle que no grupo tratado com TCZ ($p = 0,004$). Entretanto, nenhuma diferença estatística foi observada entre os dois grupos em termos de mortalidade. Cabe ressaltar que os dois grupos diferem quanto ao tratamento padrão. Lopinavir/ritonavir foi administrado apenas no grupo de tratamento padrão. Ao contrário, hidroxicloroquina e corticosteroides foram administrados com mais frequência no grupo TCZ. Concluindo, os autores sugerem que o tocilizumabe pode reduzir a mortalidade e/ou a necessidade de VMI em pacientes com pneumonia grave por SARS-CoV-2.¹¹

**QUALIDADE
METODOLÓGICA**

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies*, 6 de 10 critérios foram atendidos. As seguintes limitações foram encontradas: as populações estudadas são diferentes quanto aos dados demográficos, presença de comorbidades e gravidade da doença; os fatores de confundimento não foram descritos e, portanto, nenhuma estratégia fora adotada para minimizar o impacto produzido por estes; não ficou claro se o período de exposição foi suficiente para mostrar uma associação entre a exposição e os desfechos encontrados; o estudo é retrospectivo e possui um espaço amostral pequeno. Desta forma, ensaios clínicos randomizados prospectivos são necessários para confirmar esses achados.

HIDROXICLOROQUINA**ESTUDO TRANSVERSAL \ ARÁBIA SAUDITA**

Este estudo teve como objetivo avaliar o resultado de segurança e eventos adversos relatados do uso de hidroxyclorequina entre pacientes com suspeita de COVID-19. Para isso, foram coletados dados retrospectivamente de 2.733 pacientes submetidos ao protocolo de tratamento com hidroxyclorequina e zinco e que revisitaram as clínicas médicas dentro de 3–7 dias após o início do tratamento. Os autores reportam que, de 2.733 pacientes, 56,89% foram PCR positivos, e os demais foram PCR negativos ou seus resultados não foram obtidos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (70,4%). Ao reavaliar os participantes do estudo em 3 a 7 dias após o início do tratamento, 240 pacientes (8,8%) descontinuaram o protocolo de tratamento, dos quais 112 (46,7% e 4,1% do total) o fizeram pelo surgimento de efeitos adversos medicamentosos e os 128 pacientes restantes (53,3%, 4,6% do total) descontinuaram o protocolo de tratamento por razões clínicas não relacionadas aos efeitos adversos dos medicamentos. Esses efeitos foram reportados por 183 pacientes (6,7% do total), dos quais 112 interromperam o tratamento, e os demais (71 pacientes, 38,8% e 2,6% do total) continuaram a tomar a medicação. Os efeitos adversos mais comumente relatados foram sintomas cardiovasculares (69 pacientes, 37,7%, 2,5% do total), incluindo palpitações, dor no peito, alterações de ECG (desde o início; prolongamento QTc, arritmias), seguido por sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos dor abdominal e diarreia. Os autores concluem que o uso de hidroxyclorequina para pacientes com COVID-19 em casos leves a moderados em ambiente ambulatorial, dentro da recomendação do protocolo e dos critérios de inclusão/exclusão, é seguro, altamente tolerável e com efeitos colaterais mínimos.¹²

**QUALIDADE
METODOLÓGICA**

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 1 de 8 critérios foi atendido.. Além das limitações inerentes a estudos observacionais retrospectivos, as seguintes limitações foram identificadas: o critério para inclusão das amostras não está claramente definido, visto que houveram pacientes com e sem o diagnóstico de COVID-19; os participantes não foram descritos em detalhes; a exposição não foi medida de maneira segura e confiável; fatores de confusão não foram considerados e, por isso, nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com esses; os desfechos (efeitos colaterais) foram auto-referidos e não quantificados; e, apesar de descreverem que foi feita análise estatística, esta não foi apresentada.

HIDROXICLOROQUINA

SÉRIE DE CASOS \ COREIA

Este artigo descreve a estratégia de resposta a um surto hospitalar utilizando profilaxia pós exposição (PEP) com hidroxicloroquina (HCQ) para pacientes e profissionais de saúde. HCQ foi administrada por via oral, dose de 400 mg por dia até ao final dos 14 dias de quarentena. Foram monitorados os eventos adversos comuns com uso do medicamento. O estudo envolveu 211 pacientes e 22 cuidadores. Ao todo, 189 pacientes (97,9%) e 22 cuidadores (75,9%) iniciaram a PEP, a mediana de tempo para início da profilaxia foi de 58 h (intervalo de 48 a 106 h) após a detecção do caso índice e de 18 h (intervalo de 6-66 h) após o segundo caso. A PEP foi concluída em 184 (97,4%) pacientes e 21 (95,5%) cuidadores. A mediana de tempo de duração da PEP foi de 10 dias (intervalo de 2–15 dias). Reações adversas foram relatadas em 32 indivíduos (15,6%), com predominância de sintomas gastrointestinais, bradicardia foi observada em 0,95% desses casos. A PEP foi interrompida em 6 pacientes devido a distúrbios gastrointestinais (2), bradicardia (2) e necessidade de jejum (1), e arbitrariamente em um profissional de saúde. Dois pacientes morreram, mas os autores afirmam que não houve relação com a COVID-19 ou o tratamento. Os resultados de PCR para COVID-19 foram negativos no início da PEP, e repetidos durante o acompanhamento, sendo negativos também no final da quarentena, quando a PEP foi interrompida. Os autores concluíram que não houve casos confirmados adicionais entre pacientes expostos e cuidadores, no entanto, não está claro se a PEP foi eficaz porque não havia grupo de controle.¹³

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 9 de 11 critérios foram atendidos. As análises não consideraram o impacto das medidas de isolamento, quarentena e transferência de pacientes que pode ter contribuído para que os expostos se mantivessem negativos ao final de 14 dias de tratamento PEP.

METILPREDNISOLONA

RELATO DE CASO \ JAPÃO

Trata-se de um relato de caso de um homem de 67 anos que viajou em cruzeiro e apresentou febre e dor de cabeça ainda em viagem, por 6 dias antes da internação. No navio foi realizado o teste (RT-PCR) para detecção de SARS-CoV-2 que deu positivo. O paciente não apresentava histórico médico notável ou comorbidades, exceto colecistite. Ele não estava recebendo nenhum medicamento de longo prazo. Na admissão, os sinais vitais do paciente incluíam temperatura corporal de 37,4°C; pressão arterial, 134/77 mmHg; pulso, 78/min; frequência respiratória, 16/min; e saturação de oxigênio (SpO₂), 96% em ar ambiente. O exame físico não revelou anormalidades. As investigações laboratoriais revelaram proteína C reativa elevada (PCR, 2,89 mg/L) e contagem de leucócitos de 3,8 × 10⁹/L (neutrófilos, 51,4%; linfócitos, 30,1%). A radiografia de tórax revelou infiltrados difusos e a tomografia computadorizada (TC) revelou opacidade em vidro fosco (GGO) bilateral em áreas

subpleurais. No dia 5 de internação, a radiografia de tórax revelou piora dos infiltrados difusos e os exames laboratoriais revelaram níveis de PCR de 4,09 mg/L e contagem de leucócitos de $4,6 \times 10^9/L$ (neutrófilos, 52,5% ; linfócitos, 27,2%), com redução da SpO₂ para 92% em ar ambiente. Corticoterapia de curto prazo (administração i.v. de 125 mg de metilprednisolona a cada 12 horas) foi administrada nos dias 5, 6 e 7 de hospitalização; conseqüentemente, a SpO₂ e os achados radiográficos melhoraram a partir do 6º dia de internação. Os sintomas não se agravaram após a descontinuação do tratamento com corticosteroides. No entanto, apesar da melhora da SpO₂, o paciente não pôde receber alta devido ao resultado positivo do teste de RT-PCR realizado no dia 14 de internação. Finalmente, os testes de RT-PCR foram negativos nos dias 16 e 17. O paciente recebeu alta hospitalar no 18º dia de internação. Os autores concluem que os achados indicam que o tratamento com corticosteroides pode beneficiar casos de exacerbação leve e em estágio inicial de pneumonia entre pacientes com COVID-19; no entanto, esta foi uma observação não controlada e justifica a realização de ensaios clínicos controlados.¹⁴

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6 de 8 critérios foram atendidos. Não houve menção sobre eventos adversos e as características demográficas foram parcialmente descritas.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ QUIRGUISTÃO

Neste artigo, os autores discutem sobre o uso da hidroxicloroquina (HCQ) durante a pandemia de COVID-19, e alertam para seus potenciais efeitos adversos. Inicialmente, relembram as atividades antimaláricas já consagradas da HCQ, e enfatizam suas propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, ao regular a produção de TNF α , interferons e algumas citocinas. Destacam, contudo, que os mecanismos relacionados às propriedades antivirais ainda não são bem conhecidos; embora a HCQ tenha demonstrado atividade *in vitro* contra SARS-CoV-2, estudos ainda estão sendo conduzidos no momento. Em seguida, os autores discutem sobre as fragilidades metodológicas de estudos clínicos preliminares realizados com a HCQ, que trouxeram resultados inconclusivos sobre sua eficácia contra a COVID-19. Alertam sobre o risco de expor pacientes aos efeitos adversos, como a hipocalemia, que frequentemente ocorre em pacientes infectados com SARS-CoV-2, possivelmente devido ao tropismo particular desse vírus em relação à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Os autores argumentam que, embora a HCQ seja um fármaco relativamente bem tolerado quando utilizada em doses terapêuticas e por pouco tempo, é ainda um fármaco com janela terapêutica estreita que requer monitoração cardíaca e farmacológica, para limitar os efeitos adversos graves já relatados em pacientes com COVID-19. Destacam que isso é particularmente verdadeiro se considerarmos sua associação com a azitromicina. Por fim, defendem que, atualmente, apenas os médicos devem ter permissão para prescrever a HCQ, e que o tratamento deve ser restrito a ambientes hospitalares, com monitoramento cardíaco e terapêutico adequado.¹⁵

**QUALIDADE
METODOLÓGICA**

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, foi observado que não há informações sobre as estratégias utilizadas para selecionar os artigos incluídos nesta revisão. Trata-se de um estudo com poucas referências sobre o tema abordado; apesar de discutirem sobre fragilidades metodológicas de ensaios clínicos com a hidroxicloroquina, nenhuma referência relacionada a esses estudos foi apresentada.

CORTICOSTEROIDES**REVISÃO NARRATIVA \ CHINA**

Este artigo resumiu os principais achados sobre o uso de corticosteroides em outras pneumonias virais, dados clínicos relacionados a COVID-19 e recomendações da diretriz chinesa. Os autores discutem que a os corticosteroides podem ser benéficos em pacientes críticos da COVID-19 por suprimir a tempestade de citocinas nestes pacientes, porém, os corticosteroides podem atingir o objetivo de suprimir a inflamação pulmonar, mas também podem restringir a resposta do sistema imunológico. Os corticosteroides também foram usados no tratamento da SARS, MERS, e influenza, com eficácia incerta nestas doenças, em alguns desses estudos houve aumento do risco de mortalidade e de infecção hospitalar. Porém, outras fragilidades destes estudos foram apontadas como pouco controle de confundimento nas análises, possíveis vieses, altas doses, dentre outros. O tratamento com esta medicação foi considerado uma espada de dois gumes nessas doenças infecciosas, e desta forma seu uso, especialmente em altas doses, na COVID-19 exige mais cautela. Os estudos com COVID-19 já publicados também são controversos, e não é possível ter conclusões robustas até o momento. O protocolo chinês é baseado em consenso e recomenda o uso em casos específicos e que o tempo de tratamento não deve ultrapassar 7 dias. Os autores concluíram que ainda não existem resultados animadores sobre o uso de corticosteroides no tratamento da COVID-19 e que por outro lado é difícil não considerar seu potencial no tratamento destes indivíduos.¹⁶

**QUALIDADE
METODOLÓGICA**

Não existem ferramentas para avaliar revisões narrativas. Esta revisão abordou o uso de corticoide no tratamento da COVID-19 e as evidências em outras doenças com base em artigos publicados e *pre-print*. Não foi possível identificar os critérios utilizados para seleção dos artigos da revisão, apesar disso, uma vasta bibliografia foi utilizada para abordar o assunto.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA E BLOQUEADORES DO RECEPTOR DA ANGIOTENSINA**REVISÃO NARRATIVA \ ITÁLIA**

Neste artigo, os autores avaliaram os estudos mais representativos disponíveis sobre o papel potencial dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), especificamente inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina

(BRA), em relação a gravidade da doença e mortalidade. Para tanto, foram buscados artigos na base Pubmed que investigavam os efeitos dos inibidores do RAAS na infecção por SARS-Cov2 publicados durante os últimos 90 dias em inglês ou pelo menos com um resumo disponível em inglês, com no mínimo 50 pacientes incluídos. Por meio da busca, 16 estudos foram elegíveis. Todos eles eram relatos de casos retrospectivos, envolvendo, ao todo, mais de 50.000 casos de COVID-19. Quatro estudos investigaram o risco de desenvolver infecção por Sars-Cov-2, enquanto outros investigaram a gravidade da COVID-19 e a taxa de mortalidade de acordo com a exposição aos inibidores RAAS. A maioria dos estudos mostrou um efeito neutro para IECA/BRA no desfecho primário, enquanto seis estudos reportaram um efeito protetor para IECA/BRA em desfechos primários ou secundários; um estudo relatou um risco aumentado em dois desfechos secundários para pacientes em uso de IECA/BRA. Recentemente, um estudo de Mehra *et al.* foi retirado porque todos os autores não tiveram acesso aos dados brutos e os dados brutos não puderam ser disponibilizados a um auditor terceirizado. Com base nos resultados disponibilizados em todos os estudos, parece que a hipertensão, cuja prevalência aumenta com o envelhecimento, está frequentemente associada à infecção por SARS-Cov2, bem como ao desenvolvimento de uma forma grave de COVID-19 e à morte. Os 16 estudos não mostraram associação entre um regime terapêutico crônico com IECA/BRA e a infecção por SARS-Cov2, nem o desenvolvimento de formas mais graves de COVID-19 ou um aumento na mortalidade em pacientes hospitalizados, exceto um único relato, no qual entre os pacientes afetados por COVID-19, aqueles em uso de IECA foram admitidos com maior frequência no hospital e em unidade de terapia intensiva, bem como aqueles em uso de BRA, que foram admitidos com maior frequência no hospital. Os autores concluem que não há evidência contra qualquer papel prejudicial dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona na COVID-19. Consequentemente, orientam que tratamento com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona não deve ser descontinuado durante o curso dessa doença.¹⁷

QUALIDADE METODOLÓGICA

Apesar dos autores considerarem o artigo como uma revisão sistemática, a análise metodológica identificou tratar-se de uma revisão narrativa, pois não foram seguidos os critérios para considerá-lo como tal. Nos casos de revisões narrativas não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica. Em leitura crítica, foi observado que os autores relataram a estratégia de busca, porém utilizou apenas uma base de dados para encontrar os artigos incluídos. Não houve descrição dos critérios de inclusão utilizados para selecionar os estudos que fizeram parte dessa revisão. Trata-se de uma revisão sobre artigos que avaliam o potencial papel dos inibidores do sistema renina-angiotensina, especificamente inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores do receptor da angiotensina em relação a gravidade e mortalidade por COVID-19. Apesar dos autores concluírem que esses medicamentos não tem um papel prejudicial em relação ao curso da COVID-19, os estudos mais robustos como ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas devem ser considerados para confirmar essa conclusão.

REFERÊNCIAS

1. Pagano CGM, Sartor ITS, Stein C, *et al.* **Lopinavir-Ritonavir para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19).** Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/08/05/lopinavir-ritonavir-para-COVID-19-revisao-sistematica-rapida/>
2. Balaciano G, Carrasco, G, Chaves C, *et al.* **Uso de dexametasona en pacientes internados con COVID-19.** Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedARETS), Agosto 2020.
3. Rakedzon S, Khoury Y, *et al.* **Hydroxychloroquine and Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review of a Scientific Failure, 2020.** Rambam Maimonides Medical Journal, 11:3, doi:10.5041/RMMJ.10416
4. MedeirosFC, MatuokaJY, *et al.* **INTERFERON PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO DE COVID-19.** Revisão sistemática rápida, 2020 Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/08/14/interferon-para-profilaxia-e-tratamento-de-COVID-19-revisao-sistematica-rapida/>.
5. Miller J, Bruen C, Schnaus M, Zhang J, Ali S, Lind A, *et al.* **Auxora versus standard of care for the treatment of severe or critical COVID-19 pneumonia: results from a randomized controlled trial.** Crit Care. 2020 Aug 14;24(1):502. doi: 10.1186/s13054-020-03220-x.
6. Wong AYS, MacKenna B, Morton C, Schultze A, Walker AJ, Bhaskaran K, *et al.* **OpenSAFELY: Do adults prescribed Non-steroidal anti-inflammatory drugs have an increased risk of death from COVID-19?** medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.08.12.20171405. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/08/14/2020.08.12.20171405.abstract>
7. Rahman MA, Iqbal AS, Islam MA, *et al.* **Comparison of Viral Clearance between Ivermectin with Doxycycline and Hydroxychloroquine with Azithromycin in COVID-19 Patients.** J Bangladesh Coll Phys Surg 2020; 38: 5-9. Doi: <https://doi.org/10.3329/jbcps.v38i0.47514>
8. Biran N, Ip A, Ahn J, Go RC, Wang S, Mathura S, *et al.* **Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study.** The Lancet Rheumatology [Internet]. [citado 18 de agosto de 2020]; Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30277-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30277-0)
9. Wu M, Ji J, Zhong L *et al.* **Thymosin α 1 therapy in critically ill patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study.** International Immunopharmacology 88 (2020) 106873. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106873>
10. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S. **Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19.** Journal of Hospital Medicine. DOI 10.12788/jhm.3497
11. Klopfeistein T, Zayet S, Lohse A. **Impact of Tocilizumab on mortality and/or invasive mechanical ventilation requirement in a cohort of 206 COVID-19 patients.** International Journal of Infectious Diseases. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.024>
12. Mohana A, Sulaiman T, Mahmoud N, Hassanein M, Alfaifi A, Alenazi E, *et al.* **Hydroxychloroquine Safety Outcome within Approved Therapeutic Protocol for COVID-19 Outpatients in Saudi Arabia.** August 17th 2020. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.16.20175752>
13. Lee SH, Son H, Peck KR. **Can post-exposure prophylaxis for COVID-19 be considered as an outbreak response strategy in long-term care hospitals?** International Journal of Antimicrobial Agents. 1o de junho de 2020;55(6):105988.
14. Urano A, Kasai H, Murai Y, Ikeda H, Urushibara T. **Short-term corticosteroid therapy for early exacerbation of COVID-19 pneumonia: a case report.** Am J Case Rep. 2020;21:e924476. Disponível em: <https://doi.org/10.12659/AJCR.924476>

15. Tagaev T, Mamatov S, Imanalieva F, *et al.*, **Uncontrolled mass use of hydroxychloroquine**, *Int. J. Res. Pharm. Sci.*, 2020, 11 (SPL)(1), 396-398. DOI: <https://doi.org/10.26452/ijrps.v11iSPL1.2734>
16. Li N, Jie Z. **The application of corticosteroids in COVID-19: A two-edged sword**. *Transl Intern Med* 2020; 8: 66-70. Doi: 10.2478/jtim-2020-0011.
17. Volpe M, Battistoni A. **Systematic review of the role of renin-angiotensin system inhibitors in late studies on COVID-19: a new challenge overcome?** *International Journal of Cardiology*.2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.07.041>
18. 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, 36: página 1-página 91.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:



CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências: COVID-19**: n. 96: busca realizada em 18 de agosto 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	NCT04516746/EUA	Vacina	AZD1222, uma vacina de vetor ChAdOx1 não replicante	Placebo	Ainda não recrutando	18/08/2020	AstraZeneca; Iqvia Pty Ltd
2	NCT04517188/País não declarado	Antisséptico Nasal	Solução de Povidona-Iodo 1,25%	Sem comparador	Ainda não recrutando	18/08/2020	Halodine LLC
3	NCT04516759/Reino Unido	Antidiabético	AZD1656	Placebo	Ainda não recrutando	18/08/2020	St George Street Capital
4	NCT04516954/Vietnam	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Inscrição por convite	18/08/2020	Vinmec Research Institute of Stem Cell and Gene Technology; National Institute of Hygiene and Epidemiology, Vietnam; National Hospital for Tropical Diseases, Hanoi, Vietnam; National Institute of Hematology and Blood Transfusion, Vietnam
5	NCT04516915/Reino Unido	Medicamento investigacional, antiviral	IMU-838 + Oseltamivir	Oseltamivir	Recrutando	18/08/2020	University Hospitals Coventry and Warwickshire NHS Trust; Immunic AG; University of Warwick; MODEPHARMA
6	NCT04516941/Suíça	Anticoagulante, antigotoso	Edoxabana; Colchicina; Edoxabana e Colchicina	Nenhuma intervenção	Ainda não recrutando	18/08/2020	University Hospital Inselspital, Berne; Daiichi Sankyo Europe, GmbH, a Daiichi Sankyo Company
7	NCT04517396/EUA	Fibrato	Fenofibrate + Tratamento padrão	Placebo + Tratamento padrão	Inscrição por convite	18/08/2020	University of Pennsylvania; University of Arizona
8	NCT04516811/África do Sul	Imunoterapia	Plasma convalescente + Tratamento padrão	Placebo + Tratamento padrão	Ainda não recrutando	18/08/2020	South African National Blood Service

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
9	NCT04517162/México	Imunomodulador	Colágeno- Polivinilpirrolidona	Placebo	Ainda não recrutando	18/08/2020	Janette Furuzawa Carballeda; Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran
10	NCT04517422/País não declarado	Suplemento de dieta	Probióticos	Placebo	Ainda não recrutando	18/08/2020	AB Biotics, AS; Innovacion y Desarrollo de Estrategias en Salud; Hospital General Dr. Manuel Gea GonzVºlez
11	NCT04516837/China	Anticoagulante	Eltrombopag e trombopoietina humana recombinante (rhTPO)	Eltrombopag	Ainda não recrutando	18/08/2020	Peking University People's Hospital

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	Ecuzumabe 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 coronavírus (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 trombopprofilaxia 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: Ensaio clínico 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 otlimabe 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 – PROPEAQ/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: Ensaio clínico 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



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