

CCATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

NOTA TÉCNICA

Tratamento COVID-19

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



2020. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão em saúde, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccat.es.org.br>

Elaboração:

MSc. Carolina Maria Fontes Ferreira

MSc. Carolina Zampirolli Dias

Acad. Lucas Lima Tôrres

Pâmela Santos Azevedo

Tulio Sarmento

Revisão Técnica:

Prof.Dr. Francisco de Assis Acurcio

Prof.Dr. Juliana Alvares-Teodoro

Prof.Dr. Augusto Afonso Guerra-Junior

Prof.Dr. Carlos Ernesto Ferreira Starling

CCATES/UFMG

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Introdução: Os coronavírus são vírus RNA que fazem parte de uma família de vírus (Coronaviridae), descobertos na década de 1960, que apresentam espículas em sua superfície, assemelhando-se a uma coroa. Podem infectar seres humanos e animais, causando uma série de doenças respiratórias. O surto recente de coronavírus (COVID-19), originado em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, infectou milhares de pessoas em praticamente todos os continentes, sendo caracterizado pela OMS como pandemia em 11/03/2020.

Pergunta: Quais possíveis tratamentos farmacológicos e vacinas estão sendo utilizados e estudados para o tratamento de indivíduos infectados pelo coronavírus?

Busca e análise de evidências científicas: Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados *Medline* (PubMed), Embase, Lilacs e *The Cochrane Library*. Além disso, a pesquisa foi suplementada por buscas nas bases do *ClinicalTrials.gov*, *Chinese Clinical Trial Registry* e *European Union Clinical Trials Register* para identificação de possíveis estudos em andamento, previamente registrados e ainda não publicados.

Resultados da Busca de Evidências: Foram encontrados três estudos publicados avaliando a eficácia, efetividade e segurança de tratamentos disponíveis e aprovados para o COVID-19, sendo uma revisão sistemática, um ensaio clínico não randomizado e um estudo observacional retrospectivo. Os fármacos estudados foram a hidroxicloroquina, azitromicina, arbidol e lopinavir/ritonavir. Embora os resultados demonstrem diminuição da carga viral e diminuição relativa do tempo para que o vírus não seja detectado, os estudos são preliminares, realizados em grupos específicos de pacientes, com várias limitações, como pequeno tamanho amostral, tempo curto de seguimento e amostra não randomizada. Apenas desfechos intermediários foram analisados, e não há dados sobre o impacto na duração da hospitalização, na redução de complicações ou na mortalidade. No entanto, existem mais de 80 ensaios clínicos sendo realizados na China e no mundo, a fim de testar possíveis tratamentos para a doença.

Considerações finais: As evidências acerca da eficácia, efetividade e segurança de tratamentos específicos para o coronavírus são escassas e incipientes. Mais estudos são necessários para que os dados possam ser generalizados e para se confirmar se os benefícios dessas terapias ultrapassam os riscos. Para os indivíduos infectados pelo SARS-CoV2, o tratamento atualmente recomendado é sintomático e de suporte.

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	6
2.	O NOVO CORONAVÍRUS	7
2.1.	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO COVID-19	7
2.2.	A CONDIÇÃO CLÍNICA	8
3.	DIAGNÓSTICO	9
4.	ABORDAGEM TERAPÊUTICA	10
4.1.	PROTOCOLOS E DIRETRIZES DE TRATAMENTO DISPONÍVEIS	12
5.	BUSCA POR EVIDÊNCIAS	13
5.1.	BASE DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	14
5.1.1.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	14
5.1.2.	DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS	14
6.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	20
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
	APÊNDICES	24

1. CONTEXTO

Até dezembro de 2019, eram conhecidas seis cepas de coronavírus (CoV) capazes de infectar humanos. A maioria delas causam manifestações clínicas brandas, como resfriados, principalmente em crianças. As cepas mais comuns de coronavírus em humanos são a 229E (alfacoronavírus), NL63 (alfacoronavírus), OC43 (betacoronavírus), HKU1 (betacoronavírus). Entretanto, infecções graves por betacoronavírus em humanos começaram a ocorrer, originadas inicialmente em morcegos. Tratava-se da síndrome respiratória aguda grave (com o vírus SARS-CoV), que surgiu em 2002, transmitida de gatos para humanos, e da síndrome respiratória do Oriente Médio (com o vírus MERS-CoV), que surgiu em 2012 e foi transmitida de camelos para humanos. Mais recentemente, uma nova variante denominada *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) foi identificada após a notificação de casos de pneumonia de causa desconhecida entre dezembro/2019 e janeiro de 2020, inicialmente na cidade chinesa de Wuhan, capital da província de Hubei¹⁻⁵.

Com o objetivo de verificar a existência de alternativas terapêuticas, bem como sua eficácia, efetividade e segurança, para o tratamento de indivíduos com COVID-19, o Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) elaborou uma nota técnica sobre os tratamentos em uso e em investigação para o novo coronavírus. Espera-se, com isso, munir os gestores do Sistema Único de Saúde (SUS) com informações de qualidade, com base na melhor evidência científica disponível e, assim, contribuir para o enfrentamento da epidemia no Brasil e no mundo.

O CCATES é um núcleo de cooperação técnico-científica da Universidade Federal de Minas Gerais que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS) e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres e notas técnicas independentes. Esta nota técnica possui caráter informativo, baseado na síntese das melhores evidências disponíveis na literatura. Portanto, as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do SUS.

2. O NOVO CORONAVÍRUS

O SARS-CoV-2, vírus causador do COVID-19, foi identificado após a notificação de casos de pneumonia de causa desconhecida entre dezembro/2019 e janeiro de 2020, diagnosticados inicialmente na cidade chinesa de Wuhan, capital da província de Hubei¹⁻⁶. Em 11 de março, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a situação como pandemia, pelo fato do vírus já estar disseminado em quase todos os continentes⁷.

2.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DO COVID-19

A infecção causada pelo SARS-CoV-2 tem se disseminado, com o aumento do número de casos ao redor do mundo. De acordo com a OMS, fora da China, mais de 190 países já registraram casos de COVID-19, a maioria (mais de 100 países) já apresenta transmissão comunitária local e não apenas casos importados, com recomendações oficiais para isolamento social⁸. O número de casos confirmados em todo mundo ultrapassou 330 mil. Para que atingisse os primeiros 100.000 casos confirmados, passaram-se três meses desde o início da infecção, e apenas 12 dias para atingir 200.000 casos, com mais de 14.500 mortes^{9,10}. No Brasil, são mais de 1500 casos e 25 mortes, com transmissão comunitária em todos os estados¹¹

Com a disseminação do COVID-19 no mundo, as taxas de letalidade têm variado. No dia 17 de março, esta era de cerca de 4%⁸. Um estudo sobre os casos na China encontrou uma proporção de 2,3% dos casos confirmados de COVID-19 chegando a óbito. Todavia, há variações quanto à idade dos afetados. De acordo com o CDC da China, apesar da letalidade geral de 2,3%, esta era de 14,8% em indivíduos acima de 80 anos, 1,3% acima de 50 anos, 0,4% naqueles acima de 40 e 0,2% em indivíduos entre 10 e 39 anos¹². Além da idade, a presença de comorbidades como hipertensão, cardiopatia, pneumopatia, imunossupressão, câncer e diabetes aumentam o risco de desenvolver a forma grave da doença. No momento, a avaliação de risco de epidemia pela OMS relata risco muito elevado da pandemia tanto na China, quanto a nível regional e global⁸.

A transmissão do vírus ocorre principalmente pelo contato com pessoas contaminadas, numa taxa de transmissão aproximada de 2,5, através de gotículas de secreção ou saliva, advindas do nariz ou da boca, que se espalham quando uma pessoa com COVID-19 tosse ou exala. Essas gotículas permanecem em objetos e superfícies ao redor da pessoa. Outras pessoas se contaminam com o COVID-19 ao tocar nos olhos, nariz ou boca após tocar nos objetos ou superfícies contaminadas. Pelo que se sabe até o momento, o vírus pode sobreviver por até nove dias em alguns materiais¹³. As pessoas também podem pegar COVID-19 se respirarem gotículas de uma pessoa com COVID-19 que tosse ou exala gotículas. O vírus foi identificado também em fezes de pessoas contaminadas, mas,

aparentemente, a chance de transmissão pelas fezes parece ser pequena. Recomenda-se manter uma distância maior de um metro (três pés) de uma pessoa doente. A maioria dos infectados apresenta um quadro brando, e pessoas com quadro leve ou assintomático podem ter um papel importante na transmissão do COVID-19, embora tenha sido relatado pelas organizações internacionais que a contaminação se dá, principalmente, pelas pessoas sintomáticas^{2,3,13-15}.

2.2. A CONDIÇÃO CLÍNICA

O espectro clínico da infecção por coronavírus é amplo, podendo apresentar-se como um simples resfriado até uma pneumonia grave. A manifestação da COVID-19 é principalmente respiratória, podendo ocasionar insuficiência renal e morte. Os sintomas mais relatados incluem febre, tosse seca, mialgia ou fadiga, pneumonia e dispneia. Sintomas menos comuns incluem cefaleia, diarreia, hemoptise, coriza e tosse com secreção. O período de incubação estimado é de cinco dias (variando de quatro a sete dias). Alguns estudos estimaram maior amplitude do período de incubação e dados para infecção humana por outros coronavírus (como o MERS-CoV e o SARS-CoV) sugerem uma variação de 2-14 dias do período incubação¹⁶⁻¹⁹. Dentre os estudos publicados, a idade média dos pacientes estava próxima dos 50 anos¹⁸. O quadro clínico inicial da doença é caracterizado como síndrome gripal. De forma geral, no surgimento da doença, sinais e sintomas relatados incluíram febre (83-98%), tosse (46-82%), mialgia ou fadiga (11-44%) e dispneia (31%). Dor de garganta foi relatada por alguns pacientes no início do quadro. Sintomas menos comuns incluem expectoração, cefaleia, hemoptise e diarreia. Alguns pacientes apresentaram sintomas gastrointestinais como diarreia e náusea antes de desenvolver febre e sinais e sintomas de acometimento da via aérea inferior. Tomografia computadorizada de tórax revela um padrão bilateral de opacidades irregulares ou de opacidade em vidro fosco, em pacientes internados. O curso da febre em pacientes infectados pelo COVID-2019 ainda não é bem compreendido e pode variar, apresentando-se como febre prolongada ou intermitente. Infecção assintomática foi descrita em uma criança com infecção confirmada pelo COVID-2019 e alterações na tomografia computadorizada de tórax. Médicos de todo o mundo têm relatado anosmia e alterações do paladar em uma grande porcentagem dos casos confirmados de coronavírus, porém as publicações na literatura científica ainda são escassas^{18,20-24}.

Alguns relatos sugerem uma deterioração clínica durante a segunda semana de adoecimento. O tempo estimado entre o adoecimento e o agravamento é cerca de oito ou nove dias (variando de cinco a 13 dias). Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) foi desenvolvida em 17-29% dos pacientes hospitalizados, e 10% desenvolveram infecção secundária. Em um estudo, o tempo médio do surgimento do sintoma para o desenvolvimento de SARA foi de 8 dias. Entre 23-32% dos pacientes hospitalizados com COVID-9 e pneumonia precisaram de internação em unidade de cuidado intensivo

e suporte respiratório. Outras complicações foram infarto agudo, arritmia, choque e insuficiência renal aguda. Entre os pacientes hospitalizados com pneumonia, a taxa de óbito relatada estava entre 4-15%^{18,20-22}. Porém, como inclui apenas os pacientes hospitalizados, este viés superestima os valores.

Por tratar-se de um vírus novo, a suscetibilidade é geral. Sobre a imunidade, não se sabe se a infecção em humanos que não evoluiu para o óbito irá gerar imunidade contra novas infecções e se essa imunidade é duradoura por toda a vida. Estudo na China mostrou que pessoas que foram contaminadas previamente com COVID-19, voltaram a apresentar teste positivo^{2,3,14,25}.

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico depende da investigação clínico-epidemiológica, do exame físico e laboratorial. Deve-se perguntar sobre o histórico de viagem para o exterior ou contato próximo com casos confirmados ou suspeitos. Para o diagnóstico laboratorial, o espécime preferencial é a secreção da nasofaringe e orofaringe (SNF). A coleta da amostra pode ser feita até o 7º dia, porém preferencialmente, até o 3º dia. O diagnóstico laboratorial inclui as seguintes técnicas: detecção do genoma viral por meio das técnicas de RT-PCR em tempo real e sequenciamento parcial ou total do genoma viral. No Brasil, os Centros Nacionais de Influenza (NICs), estão fazendo o RT-PCR e o sequenciamento por meio da metagenômica nos laboratórios parceiros do Ministério da Saúde. Devido à escassez de testes disponíveis, recomenda-se testar apenas pacientes com quadros graves ou hospitalizados no momento^{2,3,14,26}.

Os casos suspeitos devem ser notificados imediatamente, pelo meio de comunicação mais rápida disponível (em até 24 horas), devido a potencial emergência de saúde pública de importância nacional.
^{26,27}

A Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde modificou as definições operacionais de caso suspeito em 01 de março de 2020 (Quadro 01).

Quadro 01. Definições operacionais de casos suspeitos de COVID-19

CASO SUSPEITO DE DOENÇA PELO CORONAVÍRUS 2019 (COVID-19):
<ul style="list-style-type: none">• Situação 1 – VIAJANTE: pessoa que apresente febre* E pelo menos um dos sinais ou sintomas respiratórios (tosse, dificuldade para respirar, produção de escarro, congestão nasal ou conjuntival, dificuldade para deglutir, dor de garganta, coriza, saturação de O₂ < 95%, sinais de cianose, batimento de asa de nariz, tiragem intercostal e dispneia) E com histórico de viagem para país com transmissão sustentada OU área com transmissão local nos últimos 14 dias (figura 1); OU• Situação 2 - CONTATO PRÓXIMO: Pessoa que apresente febre* OU pelo menos um sinal ou sintoma respiratório (tosse, dificuldade para respirar, produção de escarro, congestão nasal ou conjuntival, dificuldade para deglutir, dor de garganta, coriza, saturação de O₂ < 95%, sinais de cianose, batimento de asa de nariz, tiragem intercostal e dispneia) E histórico de contato com caso suspeito ou confirmado para COVID-19, nos últimos 14 dias.
CASO PROVÁVEL DE DOENÇA PELO CORONAVÍRUS 2019 (COVID-19):
<ul style="list-style-type: none">• Situação 3 - CONTATO DOMICILIAR: Pessoa que manteve contato domiciliar com caso confirmado por COVID-19 nos últimos 14 dias E que apresente febre* OU pelo menos um sinal ou sintoma respiratório (tosse, dificuldade para respirar, produção de escarro, congestão nasal ou conjuntival, dificuldade para deglutir, dor de garganta, coriza, saturação de O₂ < 95%, sinais de cianose, batimento de asa de nariz, tiragem intercostal e dispneia). Nesta situação é importante observar a presença de outros sinais e sintomas como: fadiga, mialgia/artralgia, dor de cabeça, calafrios, manchas vermelhas pelo corpo, gânglios linfáticos aumentados, diarreia, náusea, vômito, desidratação e inapetência
CASO CONFIRMADO DE DOENÇA PELO CORONAVÍRUS 2019 (COVID-19):
<ul style="list-style-type: none">• LABORATORIAL: Caso suspeito ou provável com resultado positivo em RT-PCR em tempo real, pelo protocolo <i>Charité</i>.• CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO: Caso suspeito ou provável com histórico de contato próximo ou domiciliar com caso confirmado laboratorialmente por COVID-19, que apresente febre* OU pelo menos um dos sinais ou sintomas respiratórios, nos últimos 14 dias após o contato, e para o qual não foi possível realizar a investigação laboratorial específica.

* Considera-se febre aquela acima de 37,8°. Embora a febre possa não estar presente em pacientes jovens, idosos, imunossuprimidos ou que em algumas situações possam ter utilizado antitérmico. Nestas situações, a avaliação clínica deve ser levada em consideração e a decisão deve ser registrada na ficha de notificação. A avaliação do grau de exposição do contato deve ser individualizada, considerando-se, o ambiente e o tempo de exposição.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde, 2020²⁸.

A OMS atualizou, em 20 de março de 2020, a definição de casos suspeitos e formulário para definição de casos²⁹.

4. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Para prevenção, as recomendações gerais incluem evitar o contato com indivíduos com infecção respiratória aguda, lavar as mãos com água e sabão por pelo menos 20 segundos com frequência ou usar desinfetante para as mãos se não houver sabão e água, evitar tocar nos olhos, nariz e boca com

as mãos não higienizadas e evitar contato próximo com pessoas doentes. Pessoas com sintomas de infecção respiratória aguda devem ficar em quarentena por 14 dias e manter distância de outras pessoas, cobrir as tosse e espirros com lenços ou roupas descartáveis e lavar as mãos. Neste momento em que há transmissão comunitária local no país, a recomendação é de isolamento social e que o maior número de pessoas possível permaneça em suas residências. Em unidades de saúde, a recomendação é de aprimoramento das práticas padrão de prevenção e controle de infecções em hospitais, especialmente na emergência³⁰. A população geral deve estar atenta às orientações das autoridades sanitárias e colaborar com o esforço de prevenção contra o COVID-19³¹.

Até o momento, não há vacina ou tratamento antiviral específico recomendado para tratar a COVID-19. O tratamento atual é sintomático, visando alívio dos sintomas. Em casos mais graves, o tratamento também deve incluir cuidados de suporte para complicações, inclusive cuidados em unidade de terapia intensiva para manutenção das funções de órgãos vitais^{3,32}. Medicamentos a base de corticosteroides devem ser evitados, exceto se indicados por outras razões (por exemplo, exacerbação de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica ou Choque Séptico), de acordo com os protocolos específicos. Estudos demonstraram que o uso de corticosteroides prolongaram a replicação viral em pacientes infectados com o MERS-COV³³⁻³⁶.

Alguns estudos *in-vitro* ou *in-vivo*, poucos estudos observacionais e ensaios clínicos sugerem atividade terapêutica potencial de fármacos contra coronavírus relacionadas, mas a maior parte dos estudos ainda está em andamento e as evidências ainda são incipientes para recomendar qualquer abordagem terapêutica em pacientes suspeitos ou com infecção confirmada pelo vírus SARS-CoV-2³⁷.

Remdesivir, um fármaco antiviral em investigação, apresentou atividade *in-vitro* contra o vírus³⁸. Um pequeno número de pacientes recebeu o remdesivir intravenoso fora de um ambiente de ensaio clínico. Um ensaio clínico placebo-controlado com o remdesivir para o tratamento de pacientes hospitalizados com pneumonia com COVID-2019 foi implementado na China. Um ensaio clínico randomizado *open label* com um tratamento combinado de lopinavir-ritonavir também foi conduzido em pacientes hospitalizados com pneumonia e infectados pelo COVID-2019 na China, mas os resultados ainda não estão disponíveis³. Os estudos (observacional e ensaio clínico) não randomizados, com dados publicados até o momento, investigaram os fármacos lopinavir/ritonavir e hidroxiquina, respectivamente. Mas ressalta-se o baixo nível da evidência.

Em 20 de março de 2020, foi publicada uma recomendação para que os estudos pesquisassem o efeito da hidroxiquina para prevenir a infecção e evitar sua progressão. Os autores sintetizaram três motivos pelos quais a hidroxiquina deveria ser a droga de escolha e não a cloroquina: 1) A

hidroxicloroquina provavelmente poderá atenuar a progressão da gravidade da infecção do COVID-19 por reduzir a expressão de CD154 nas células T, minimizando o aumento intenso de citocinas; 2) A hidroxicloroquina pode apresentar um efeito anti-viral tanto antes quanto após a infecção, como ocorre com a cloroquina; 3) A hidroxicloroquina apresenta menos efeitos colaterais, é segura em gestantes e é mais barata e mais disponível na China³⁹. Mas ressalta-se que se trata de opinião e análise de especialistas e ainda não existem ensaios clínicos ou estudos observacionais com dados publicados em relação ao uso da hidroxicloroquina para prevenir infecções por COVID-19.

Após a afirmativa do presidente dos EUA, Donald Trump, em uma conferência de imprensa, de que o *Food and Drug Administration* (FDA) tinha aprovado o uso da hidroxicloroquina contra o COVID-19, o FDA afirmou que o medicamento seria testado em um ensaio clínico. Até o dia 23/03/2020, nem o FDA, nem a Anvisa haviam aprovado qualquer medicamento para tratar o COVID-19⁴⁰⁻⁴².

Após o anúncio de Donald Trump, estoques de hidroxicloroquina no Brasil e nos Estados Unidos diminuíram de forma alarmante, prejudicando, por exemplo, pacientes com lúpus que necessitam do medicamento. Ainda no dia 20/03/2020, a Anvisa colocou a hidroxicloroquina e a cloroquina na lista de medicamentos controlados, ressaltou que não indicava seu uso para o coronavírus. Alerta-se para o risco de efeitos colaterais, principalmente por automedicação⁴²⁻⁴⁴.

4.1. PROTOCOLOS E DIRETRIZES DE TRATAMENTO DISPONÍVEIS

Diversas instituições e órgãos públicos no mundo têm se organizado para prover orientações acerca do tratamento do COVID-19^{3,14,21,30}. Os documentos têm sido elaborados no intuito de fornecer aos profissionais de saúde orientações sobre o manejo oportuno, eficaz e seguro de pacientes com COVID-19 e da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), principalmente àqueles com doença em estado crítico³⁰. Os principais documentos publicados são de instituições como a OMS, o *Centers for Disease Control and Prevention*, além das organizações governamentais de saúde dos países – a exemplo do Brasil e China. Alguns autores também publicaram alguns artigos acerca do manejo de pacientes com COVID-19 em situações específicas (Quadro 02).

Quadro 02. Protocolos e Diretrizes de Tratamentos Disponíveis

Diretriz/Protocolo
Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected ⁴⁵
Clinical Guidance and Management of Patients ⁴⁶

Novel Coronavirus Information Center ⁴⁷
A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) ⁴⁸
Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV) ²⁶
Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection by the National Health Commission (Trial Version 5) ⁴⁹
Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus ⁵⁰
Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement ³⁶

De forma geral, os protocolos abordam aspectos relacionados à identificação dos pacientes com COVID-19 e classificação daqueles com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, presente na forma grave da doença. Além disso, preveem a implementação de medidas de prevenção e controle de infecções, terapia e monitoramento precoce de suporte, coleta de amostras para diagnóstico laboratorial, tratamento da insuficiência respiratória hipoxêmica e da síndrome do desconforto respiratório agudo, além de gerenciamento de choque séptico. Pacientes grávidas e crianças apresentam recomendações especializadas para manejo clínico^{45,51,52}

5. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Com o objetivo de analisar as evidências científicas disponíveis sobre a efetividade, a eficácia e a segurança relacionada aos possíveis tratamentos para o COVID-19, estabeleceu-se a pergunta de pesquisa (Quadro 03).

Quadro 03. Pergunta estruturada utilizada para elaboração da nota técnica

População	Pessoas infectadas pelo COVID-19
Intervenção	Tratamentos, antivirais, antirretrovirais e vacinas
Comparadores	-
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	-
Tipo de estudos (<i>Studies</i>)	Estudos experimentais e descritivos

5.1. BASE DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca de evidências foi realizada no dia 23/03/2020 nas bases de dados MEDLINE via PubMed, Embase, *The Cochrane Library* e Lilacs.

5.1.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram considerados elegíveis revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais que avaliassem tecnologias em saúde para o tratamento de indivíduos diagnosticados com COVID-19.

Foram encontradas 863 publicações as quais foram agrupadas em um gerenciador de referências, EndNote, para a identificação e remoção de duplicatas (Apêndice A). Em seguida, foram aplicados os critérios de elegibilidade para os títulos e resumos. Um total de dois estudos (uma revisão sistemática e um estudo observacional retrospectivo) foram selecionados. Além disso, um ensaio clínico não-randomizado, ainda não indexado, foi recuperado por busca manual.

5.1.2. Descrição das evidências

Cortegiani et al., 2020⁵³ – Revisão Sistemática

Uma revisão sistemática foi realizada utilizando as bases do PubMed e EMBASE visando buscar artigos avaliando a eficácia e segurança da cloroquina e formulações relacionadas em pacientes com pneumonia causada pelo SARS-CoV-2, além de artigos descrevendo estudos *in-vitro*. As buscas foram ampliadas também pela identificação nas referências dos artigos recuperados. Além disso, foram realizadas buscas no *Chinese Clinical Trial Registry*, *Clinicaltrial.gov* e no *International Clinical Trials Registry Platform* (WHO ICTRP) para identificação de estudos em andamento. A busca inicial recuperou 234 artigos. Após remoção das duplicatas e leitura dos títulos e resumos, oito estudos foram avaliados em leitura completa, restando, ao final, seis artigos (uma carta narrativa, uma carta de pesquisa, um editorial, um artigo de consenso de especialistas em chinês, um documento de orientação nacional em holandês e um em italiano).

A carta de pesquisa, escrita por um grupo de pesquisadores chineses que estudaram o efeito da cloroquina *in vitro* usando células Vero E6 infectadas por SARS-CoV-2. O estudo demonstrou que a cloroquina foi altamente eficaz na redução da replicação viral, com uma concentração efetiva de 6,90 µM. A carta narrativa, também de autores chineses, relatou que uma entrevista coletiva do Conselho de Estado da China havia indicado que o fosfato de cloroquina demonstrou eficácia notável e segurança aceitável no tratamento de mais de 100 pacientes com pneumonia associada ao COVID-19 em ensaios clínicos multicêntricos realizados na China. Nenhum resultado foi encontrado em bases de dados científicas. O editorial escrito por pesquisadores franceses destacou a eficácia *in vitro* da

cloroquina em outras infecções virais, especialmente SARS. Além disso, discutiram sobre a relação de risco-benefício potencialmente favorável, a alta segurança e o baixo custo deste tratamento no contexto do atual surto de COVID-19. O consenso de especialistas, publicado por um grupo de colaboração do departamento de ciência e tecnologia e da Comissão de Saúde da província de Guangdong, recomendou o comprimido de fosfato de cloroquina, na dose de 500 mg duas vezes ao dia por 10 dias, para pacientes diagnosticados como casos leves, moderados e graves de pneumonia por SARS-CoV-2, desde que não haja contraindicações para a droga. O painel recomendou diversas precauções durante o uso, além de evitar a administração concomitante de outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, antiarrítmicos, antidepressivos e antipsicóticos. O Centro holandês de Controle de Doenças (CDC), em um documento público, sugeriu tratar infecções graves, que requerem admissão hospitalar e oxigenoterapia, ou admissão em UTI, com cloroquina. Entretanto, também afirmou que o tratamento de pacientes apenas com atendimento de suporte ainda é uma opção razoável, devido à falta de evidências. Outra diretriz, da sociedade italiana de Doenças Infecciosas e Tropicais recomendou o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina durante 10 dias, embora o tratamento possa variar de cinco a 20 dias. A população-alvo do tratamento inclui desde pacientes com sintomas respiratórios leves e comorbidades, a pacientes com insuficiência respiratória grave.

Outros 23 registros de estudos em andamento foram encontrados na China, variando no desenho do estudo, gravidade da doença na população, dosagem e duração do tratamento.

Limitações: Apesar da revisão ter sido conduzida de forma sistemática, o objetivo de avaliar a eficácia e segurança não foi alcançado pela ausência de estudos publicados. Os estudos incluídos relatam opiniões de especialistas e resultados de estudos *in vitro*.

Gautret et al., 2020⁵⁴ – Ensaio Clínico não-randomizado

Um ensaio clínico está sendo conduzido pelo *Méditerranée Infection University Hospital Institute* em Marseille, na França, visando avaliar o efeito de hidroxicloroquina em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Um total de 26 pacientes receberam tratamento com 200 mg de sulfato de hidroxicloroquina e tratados no centro em Marseille. Os 16 controles, sem tratamento, foram recrutados nos centros de Marseille, Nice, Avignon e Briançon, todos no sul da França. Seis pacientes tratados com hidroxicloroquina foram perdidos no acompanhamento por terem descontinuado o tratamento antes dos seis dias (três pacientes foram transferidos para unidade de tratamento intensivo, um foi a óbito, um paciente deixou o hospital e um parou o tratamento no terceiro dia por ter náuseas).

Os pacientes incluídos foram divididos em três categorias: assintomáticos, infecção do trato respiratório superior (quando apresentavam sintomas de rinite, faringite ou febre baixa isolada e mialgia) e infecção do trato respiratório inferior (sintomas de pneumonia ou bronquite). O desfecho primário avaliado foi a depuração virológica no sexto dia após a inclusão. Os secundários incluíram horas extras de depuração virológica durante o período do estudo, acompanhamento clínico (temperatura corporal, frequência respiratória, longa permanência no hospital e mortalidade) e ocorrência de eventos adversos. De todos os pacientes incluídos, 41,7% eram do sexo masculino e com idade média de 45,1 anos. A proporção de pacientes assintomáticos foi de 16,7%, enquanto pacientes com infecção do trato respiratório superior representaram 61,1% e do trato inferior, 22,2%. Os pacientes tratados com hidroxiclороquina eram mais velhos que o grupo controle (51,2 anos vs. 37,3 anos). Dentre os pacientes tratados com hidroxiclороquina, seis receberam azitromicina (500 mg no primeiro dia, seguida por 250 mg por dia nos quatro dias seguintes) para prevenir superinfecções bacterianas.

Quanto ao desfecho primário de efeito da hidroxiclороquina na carga viral, a proporção de pacientes que teve resultado de PCR negativo nas amostras nasofaríngeas foram diferentes entre os pacientes tratados e controles nos dias 3, 4, 5 e 6 após a inclusão no estudo. No sexto dia após a inclusão, 70% dos pacientes tratados com hidroxiclороquina foram curados virologicamente, comparado com 12,5% no grupo controle ($p=0,001$). Quando foi comparado o efeito da hidroxiclороquina sozinha com o da hidroxiclороquina associada à azitromicina, a proporção de pacientes que apresentaram resultado negativo de PCR em amostras nasofaríngeas foi de 51,1% e 100%, respectivamente. O efeito do medicamento foi significativamente maior em pacientes com sintomas com infecção do trato respiratório inferior e superior do que nos assintomáticos ($p<0,05$). Um adendo destacado pelo estudo foi que um paciente tratado com hidroxiclороquina, que ainda era positivo para PCR no sexto dia após a inclusão, recebeu azitromicina no oitavo dia e curou a infecção no nono. Entretanto, outro paciente que recebeu a combinação de hidroxiclороquina e azitromicina e apresentou resultado negativo no sexto dia, foi testado positivo em baixa titulação no oitavo.

O estudo afirmou ter mostrado que a hidroxiclороquina é eficiente na eliminação do transporte nasofaríngeo viral do SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19 em três a seis dias, na maioria dos pacientes.

Limitações: Apesar dos resultados apontarem para uma possível eficácia da hidroxiclороquina, o estudo não é randomizado e a amostra é pequena, tendo em vista os mais de 200.000 casos confirmados de COVID-19 no mundo hoje. Foram avaliados apenas desfechos intermediários e não foi verificado o impacto na duração da hospitalização, de sequelas oriundas da infecção, nem na

mortalidade. Além disso, como o estudo apontou, não é possível confirmar que a depuração viral é sustentada. Estudos com maiores períodos de acompanhamento, maior tamanho amostral e melhor metodologia são necessários.

Lisi Deng et al. 2020⁵⁵ – Estudo observacional retrospectivo

Os autores almejavam comparar o tratamento combinado de arbidol e lopinavir/ritonavir com a monoterapia de lopinavir/ritonavir em pacientes com COVID 19. O estudo foi uma coorte histórica, realizado em único centro, em que foram incluídos adultos, com confirmação laboratorial de COVID-19 no hospital universitário chinês *Sun Yat-Sem*. O diagnóstico de COVID-19 foi realizado por espécimes da nasofaringe e da orofaringe, obtidas por swab e submetidas ao teste em tempo real da reação da transcriptase reversa da polimerase em cadeia (RT-PCR). Os pacientes foram diagnosticados de acordo com o protocolo da Organização Mundial de Saúde.

Foram considerados elegíveis pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com pneumonia sem ventilação invasiva ou não invasiva, diagnosticados entre 17 de janeiro de 2020 e 13 de fevereiro de 2020. O estudo não foi controlado por placebo, devido à dificuldade de realizar estudos com grupo placebo em uma epidemia com condições ameaçadoras a vida.

Os pacientes que foram diagnosticados após 17 de janeiro de 2020 foram divididos em dois grupos e submetidos a tratamento por um período de 15 a 21 dias, após assinarem o termo de consentimento:

- Grupo de tratamento combinado: os pacientes receberam arbidol (200 mg, a cada 8 horas) e lopinavir (400 mg)/ritonavir (100 mg) oral, a cada 12 horas;
- Grupo de tratamento monoterápico: os pacientes receberam lopinavir (400 mg)/ ritonavir (100 mg) oral, a cada 12 horas.

Os medicamentos foram fornecidos assim que o resultado do teste fosse positivo, e com a constatação de anormalidades nos achados radiológicos. O tratamento foi continuado por um período de cerca de cinco a 21 dias, até que o paciente apresentasse três resultados negativos para coronavírus por RT-PCR.

Todos os pacientes receberam cuidados de suporte e monitoramento clínico e laboratorial. A função renal, dosagem de enzimas hepáticas e hemograma foram realizados no início do tratamento e uma vez a cada dois dias ao longo do tratamento. RT-PCR foi realizado uma vez a cada dois dias e diariamente após o primeiro resultado negativo para SARS-CoV-2. Além dos espécimes da nasofaringe e orofaringe, foi realizado RT-PCR em espécimes de fezes diariamente após a admissão hospitalar, em

todos os pacientes. A TC de tórax foi realizada nos dias 1, 4, 7, 10 e 14. Todos os pacientes foram monitorados para sinais clínicos de confusão aguda ou depressão.

Foi realizada a coleta de dados retrospectiva dos pacientes para o estudo. O desfecho primário consistiu na taxa de conversão negativa para o diagnóstico de coronavírus, a partir do dia do diagnóstico de infecção por COVID-19 até o 7º e 14º dia; e a realização, no 7º dia, de Tomografia Computadorizada de tórax, para avaliar se a pneumonia estava progredindo ou melhorando.

Um total de 56 pacientes foi diagnosticado com coronavírus no hospital. Linfopenia e trombocitopenia foram apresentados por 82,1% e 36,2% dos pacientes, e leucopenia global por 33,7%. A maioria dos pacientes demonstrou altos níveis de proteína C reativa. Elevações de enzimas hepáticas foram menos comuns. De 56 pacientes, 25 (45%) apresentaram fezes positivas para o teste RT-PCR para SARS-CoV-2. A análise da citometria revelou uma redução de linfócitos TCD4 e CD8 em 50% dos pacientes.

Dos 56 pacientes, 23 foram excluídos: quatro por terem sido internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), dez pacientes foram tratados com outros medicamentos antivirais (os dados ainda não foram publicados) e nenhuma anormalidade radiológica estava presente em nove pacientes.

O grupo de tratamento combinado possuía 16 pacientes e o grupo de tratamento monoterápico, 17 pacientes, e ambos iniciaram o tratamento logo após o diagnóstico.

As características clínicas, laboratoriais e os achados da TC de tórax eram semelhantes entre os dois grupos no início do estudo. A idade média dos 33 pacientes era 44,56 anos (DP 15,73) e 17 (52%) eram do sexo masculino. A mediana do número de comorbidades era 0,7 (variando de 0-2). No início do estudo, no grupo de terapia combinada, 5 (31%) em 16 pacientes atingiram um escore de acometimento de lobo pulmonar grave (com acometimento pulmonar de 75-100%).

Dos 33 pacientes, 11 (33%) precisaram de cateter nasal de oxigênio, 24 (73%) receberam terapia com imunoglobulina e 20 (61%) receberam antimicrobianos. As medidas de suporte oferecidas não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos, exceto a terapia com corticosteroide ($p=0,04$), que foi maior no grupo de monoterapia (41,2% no grupo de tratamento monoterápico *versus* 6,2% no grupo de tratamento combinado).

No 7º dia de tratamento, o SARS-COV2 não era detectado em espécimes nasofaríngeas em 12 dos 16 pacientes (75%) do grupo de tratamento combinado comparado a seis de 17 pacientes (35%) no grupo de tratamento monoterápico ($p<0,05$). Após 14 dias, 15 (94%) de 16 pacientes e nove (53%)

de 17 pacientes, respectivamente, não apresentavam coronavírus detectável ($p < 0,05$). Além disso, as tomografias computadorizadas de tórax melhoraram em 11 (69%) dos 16 pacientes no grupo de terapia combinada após sete dias, comparado com 5 (29%) de 17 pacientes no grupo monoterápico ($p < 0,05$). Entretanto, três pacientes no grupo em monoterapia ainda apresentavam teste positivo nas fezes e um paciente no grupo de terapia combinada ($p > 0,05$). Nenhuma outra diferença significativa nos índices laboratoriais foi encontrada durante o período de tratamento.

Com relação aos efeitos adversos, 68,7% dos pacientes demonstraram níveis elevados de bilirrubina durante o período de tratamento, a média do nível máximo de bilirrubina foi 25,26 $\mu\text{mol/L}$ (10,61 $\mu\text{mol/L}$). Alterações gastrointestinais ocorreram em 43,7% dos pacientes, como diarreia leve e náusea, mas nenhum paciente descontinuou o medicamento precocemente devido aos efeitos adversos. Confusão aguda ou depressão não foram diagnosticadas em nenhum paciente.

A estratégia fundamental do tratamento do coronavírus é encontrar um agente antiviral que diminua o pico da carga viral e o nível de dano imunopatológico associado. Tem sido divulgado que há uma janela terapêutica a ser explorada. Previamente, pacientes com SARS tratados com lopinavir/ritonavir apresentaram carga viral reduzida e este tratamento foi recomendado para pacientes com MERS-CoV. O arbidol demonstrou ter um efeito antiviral direto na replicação viral precoce do SARS-CoV, em estudos *in vitro*.

O estudo foi realizado em pacientes típicos, sem ventilação invasiva, demonstrando que o tratamento combinado de arbidol e lopinavir/ritonavir é associado a uma conversão negativa elevada do teste de coronavírus no 7º e no 14º dia, comparado à monoterapia com lopinavir/ritonavir. A terapia combinada também foi associada a uma melhora significativa da Tomografia Computadorizada de tórax no 7º dia.

Limitações: Trata-se de estudo retrospectivo, com amostra pequena, sem poder estatístico, o que requer cautela para a extrapolação dos resultados para outros grupos de pacientes. Foram avaliados apenas desfechos intermediários. Com este estudo, não é possível verificar o impacto na mortalidade, na diminuição de complicações pulmonares decorrentes da infecção por coronavírus, na diminuição dos dias de internação. O maior uso de corticosteróides entre os pacientes do grupo de monoterapia em relação aos da terapia combinada é um possível fator de confusão para os resultados. Aparentemente, houve boa tolerabilidade e segurança dos medicamentos utilizados, mas a amostra do estudo foi pequena e o tempo de acompanhamento foi curto. Mais estudos com maior rigor metodológico são necessários para verificar a efetividade e a segurança do tratamento combinado com arbidol e lopinavir/ritonavir em pacientes infectados por SARS-CoV2.

6. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Considerando a inexistência de estudos e tecnologias disponíveis com eficácia e segurança avaliadas para o tratamento do COVID-19, uma busca foi realizada no dia 23/03/2020 nas bases *Chinese Clinical Trial Registry*, *European Union Clinical Trials Register* e *ClinicalTrials.gov*. O Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) tem como objetivo avaliar o desenvolvimento de tecnologias e estudos sendo realizados para condições específicas, identificando possíveis estudos em andamento, previamente registrados, mas ainda não publicados. Para o COVID-19, as principais intervenções sendo estudadas são o arbidol, associações de ritonavir com lopinavir, células troncos mesenquimais, cloroquina e derivados, favipiravir, alguns anticorpos monoclonais, remdesivir, além de algumas vacinas (Apêndice B).

Os tratamentos que ainda não foram aprovados para determinada condição devem ser administrados apenas no contexto de ensaios clínicos eticamente aprovados, ou no caso de uso emergencial monitorado de intervenções investigacionais não registradas (MEURI, do inglês *Monitored Emergency Use of Unregistered and Investigational Interventions*), com monitoramento rigoroso^{30,56}.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até o momento, as evidências científicas são incipientes para sustentar a recomendação do uso de qualquer medicamento antiviral, vacina ou tecnologia em saúde para o tratamento de pacientes infectados pelo COVID-19. Embora os resultados com a hidroxicloroquina pareçam animadores, o pequeno tamanho amostral, pequeno tempo de acompanhamento e a falta de estudos com metodologia robusta não permite afirmar sobre a segurança, eficácia e efetividade dos fármacos estudados.

Assim, o tratamento sintomático e de suporte permanece como primeira alternativa, visando prevenir e mitigar o efeito da pandemia. Foram encontrados mais de 80 ensaios clínicos que estão sendo realizados ao redor do mundo para avaliar o tratamento de pacientes infectados por este novo vírus. Recomenda-se aguardar os resultados de mais estudos antes da indicação de tratamento específico para o SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Infectologia SB de. Informe da Sociedade Brasileira de Infectologia sobre o novo Coronavírus: perguntas e respostas para profissionais da saúde e para o público em geral. 2020:1-4.
2. World Health Organization. *Novel Coronavirus (2019-nCoV)*.; 2020.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus. <https://www.cdc.gov/coronavirus/index.html>. Published 2019. Accessed January 30, 2020.
4. World Health Organization. Coronavirus. <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>. Accessed January 30, 2020.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Novo coronavírus: três casos suspeitos são monitorados pelo Ministério da Saúde. <http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46236-novo-coronavirus-tres-casos-suspeitos-sao-monitorados-pelo-ministerio-da-saude>. Published 2020. Accessed January 30, 2020.
6. Murdoch DR, French NP. COVID-19: another infectious disease emerging at the animal-human interface. *N Z Med J*. 2020;133(1510):12-15.
7. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
8. World Health Organization. *The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - Situation Report – 62*.
9. Hageman JR. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Pediatr Ann*. 2020;49(3):e99-e100. doi:10.3928/19382359-20200219-01
10. World Health Organization (WHO). *The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - Situation Report – 62*. 2020.
11. Ministério da Saúde. Coronavírus: 25 mortes e 1.546 casos confirmados. <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46573-coronavirus-25-mortes-e-1-546-casos-confirmados>. Published 2020.
12. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 — Studies Needed. *N Engl J Med*. February 2020:NEJMp2002125. doi:10.1056/NEJMp2002125
13. Li R, Pei S, Chen B, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (COVID-19). *medRxiv*. 2020;3221(January):2020.02.14.20023127. doi:10.1101/2020.02.14.20023127
14. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV). *Bol Epidemiológico*. 2020:1-17.
15. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;n/a(n/a). doi:10.1002/jmv.25681
16. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. January 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001316
17. Adhikari SP, Meng S, Wu Y, et al. A Literature Review of 2019 Novel Coronavirus During the Early Outbreak Period: Epidemiology, Causes, Clinical Manifestation and Diagnosis, Prevention and Control. February 2020. doi:10.20944/PREPRINTS202002.0060.V1
18. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
19. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA*. January 2020. doi:10.1001/jama.2020.0757
20. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. February 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585
21. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020;0(0). doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
22. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet (London, England)*. 2020;0(0). doi:10.1016/S0140-6736(20)30185-9

23. The New York Times. Lost Sense of Smell May Be Peculiar Clue to Coronavirus Infection. <https://www.nytimes.com/2020/03/22/health/coronavirus-symptoms-smell-taste.html>. Published 2020.
24. Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing. *J Med Virol*. March 2020. doi:10.1002/jmv.25783
25. Global C. 14% of Recovered Covid-19 Patients in Guangdong Tested Positive Again. 2020. <https://www.caixinglobal.com/2020-02-26/14-of-recovered-covid-19-patients-in-guangdong-tested-positive-again-101520415.html>.
26. Brasil. Ministério da Saúde. de Manejo Clínico para o Protocolo Novo Coronavírus. 2020.
27. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 5 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---5-march-2020>. Published March 5, 2020. Accessed March 6, 2020.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Sobre a doença. <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#casossuspeito>. Published 2020.
29. World Health Organization (WHO). *The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 61.*; 2020.
30. World Health Organization. *Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (NCoV) Infection Is Suspected. Interim Guidance.*; 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
31. Conselho Federal de Medicina. O CFM e a prevenção e o combate à COVID 19 no Brasil. 2020:1-3.
32. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. January 2020. doi:10.5582/bst.2020.01020
33. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9997):995-1007. doi:10.1016/S0140-6736(15)60454-8
34. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767. doi:10.1164/rccm.201706-1172OC
35. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):473-475. doi:10.1016/S0140-6736(20)30317-2
36. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67. doi:10.1164/rccm.201908-1581ST
37. Centers for Disease Control and Prevention. Information for Clinicians on Therapeutic Options for COVID-19 Patients. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>. Published 2020.
38. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
39. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. March 2020. doi:10.1093/jac/dkaa114
40. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/coronavirus-disease-2019-covid-19>. Published 2020.
41. Tanne JH. Covid-19: cases grow in US as Trump pushes promise of a malaria drug. *BMJ*. 2020;368(March):m1155. doi:10.1136/bmj.m1155

42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Coronavírus. <http://portal.anvisa.gov.br/coronavirus>. Published 2020.
43. G1. Anvisa alerta que uso de hidroxicloroquina contra o coronavírus não é recomendado. <https://g1.globo.com/bemestar/coronavirus/noticia/2020/03/19/anvisa-alerta-que-uso-de-hidroxicloroquina-contra-o-coronavirus-nao-e-recomendado.ghtml>. Published March 19, 2020.
44. G1. Medicamento citado por Trump como possível tratamento contra Covid-19 está esgotado em farmácias do DF. <https://g1.globo.com/df/distrito-federal/noticia/2020/03/20/medicamento-citado-por-trump-como-possivel-tratamento-contra-covid-19-esta-esgotado-em-farmacias-do-df.ghtml>. Published March 20, 2020.
45. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. 2020:1-11.
46. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
47. Elsevier. Novel Coronavirus Information Center. <https://www.elsevier.com/connect/coronavirus-information-center>. Published 2020. Accessed March 6, 2020.
48. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7(1):4. doi:10.1186/s40779-020-0233-6
49. Lin L, Li TS. [Interpretation of “Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection by the National Health Commission (Trial Version 5)”]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020;100(0):E001. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.0001
50. Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. February 2020. doi:10.1007/s12519-020-00345-5
51. Brasil. Ministério da Saúde. Fluxo de Manejo clínico pediátrico na Atenção Especializada. 2020.
52. Brasil. Ministério da Saúde. Fluxo de Manejo clínico de gestantes na Atenção Especializada. 2020.
53. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020:3-7. doi:10.1016/J.JCRC.2020.03.005
54. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial Philippe Gautret. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:1-24. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
55. Deng L, Li C, Zeng Q, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: a retrospective cohort study. *J Infect*. 2020;(PG-). doi:<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>
56. World Health Organization. Managing Ethical Issues in Infectious Disease Outbreaks. 2016:1-68.

APÊNDICES

Apêndice A. Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MedLine via Pubmed	((("2019 novel coronavirus" [Supplementary Concept]) OR ((((((coronavirus disease 2019 virus[Text Word]) OR Wuhan seafood market pneumonia virus[Text Word]) OR COVID-19 virus[Text Word]) OR Wuhan coronavirus[Text Word]) OR 2019-nCoV[Text Word]) OR New coronavirus[Text Word]) OR Novel coronavirus[Text Word]))) AND (((("Therapeutics"[Mesh]) OR (((Therapeutic[Text Word]) OR Therapy[Text Word]) OR Therapies[Text Word]) OR Treatment[Text Word]) OR Treatments[Text Word]))) OR ((("Antiviral Agents"[Mesh]) OR (((Agents, Antiviral[Text Word]) OR Antivirals[Text Word]) OR Antiviral Drugs[Text Word]) OR Drugs, Antiviral[Text Word]) OR Antiviral agents[Text Word]) OR Antiviral intervention[Text Word])) OR ((("Anti-Retroviral Agents"[Mesh]) OR (((Agents, Anti-Retroviral[Text Word]) OR Anti Retroviral Agents[Text Word]) OR Antiretroviral Agents[Text Word]) OR Agents, Antiretroviral[Text Word]) OR Antiretroviral medication[Text Word])) OR "Vaccines"[Mesh])	380
Embase	('2019 novel coronavirus':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease 2019 virus':ti,ab,kw OR 'wuhan seafood market pneumonia virus':ti,ab,kw OR 'covid-19 virus':ti,ab,kw OR 'wuhan coronavirus':ti,ab,kw OR '2019 ncov':ti,ab,kw OR 'new coronavirus':ti,ab,kw OR 'novel coronavirus':ti,ab,kw) AND ('therapy'/exp OR therapeutic:ti,ab,kw OR therapy:ti,ab,kw OR therapies:ti,ab,kw OR treatment:ti,ab,kw OR treatments:ti,ab,kw OR 'antivirus agent'/exp OR 'antiviral agents':ti,ab,kw OR 'agents, antiviral':ti,ab,kw OR 'antivirals:ti,ab,kw OR 'antiviral drugs':ti,ab,kw OR 'drugs, antiviral':ti,ab,kw OR 'antiviral intervention':ti,ab,kw OR 'antiretrovirus agent'/exp OR 'agents, anti-retroviral':ti,ab,kw OR 'anti retroviral agents':ti,ab,kw OR 'antiretroviral agents':ti,ab,kw OR 'agents, antiretroviral':ti,ab,kw OR 'antiretroviral medication':ti,ab,kw OR 'vaccine'/exp)	432
Cochrane	#1 (2019 novel coronavirus) #2 (coronavirus disease 2019 virus) #3 (Wuhan seafood market pneumonia virus) #4 (COVID-19 virus) #5 (Wuhan coronavirus) #6 (Novel coronavirus) #7 (New coronavirus) #8 (2019 nCoV) #9 (sars CoV 2) #10 MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all trees #11 Therapeutic #12 Therapy #13 Therapies #14 Treatment #15 Treatments #16 MeSH descriptor: [Antiviral Agents] explode all trees #17 (Agents, Antiviral) #18 Antivirals #19 (Antiviral Drugs) #20 (Drugs, Antiviral) #21 (Antiviral agents) #22 (Antiviral intervention) #23 MeSH descriptor: [Anti-Retroviral Agents] explode all trees #24 (Agents, Anti-Retroviral) #25 (Anti Retroviral Agents) #26 (Antiretroviral Agents) #27 (Agents, Antiretroviral)	50

	#28 (Antiretroviral medication) #29 {OR #1-#9} #30 {OR #10-#28} #31 #29 AND #30	
Lilacs	(tw:((tw:(2019 novel coronavirus)) AND (tw:(coronavirus disease 2019 virus)) OR (tw:(Wuhan seafood market pneumonia virus)) OR (tw:(COVID-19 virus)) OR (tw:(Wuhan coronavirus)) OR (tw:(2019-nCoV)) OR (tw:(New coronavirus)) OR (tw:(Novel coronavirus)))) AND (tw:((tw:((mh:"Vacinas")))) OR (tw:((tw:((mh:"Terapêutica")))) OR (tw:(Therapeutic)) OR (tw:(Therapy)) OR (tw:(Therapies)) OR (tw:(Treatment)) OR (tw:(Treatments)))) OR (tw:((tw:((mh:"Antivirais")))) OR (tw:(Agents, Antiviral)) OR (tw:(Antivirals)) OR (tw:(Antiviral Drugs)) OR (tw:(Drugs, Antiviral)) OR (tw:(Antiviral agents)) OR (tw:(Antiviral intervention)))) OR (tw:((tw:((mh:"Antirretrovirais")))) OR (tw:(Agents, Anti-Retroviral)) OR (tw:(Anti Retroviral Agents)) OR (tw:(Antiretroviral Agents)) OR (tw:(Agents, Antiretroviral)) OR (tw:(Antiretroviral medication))))))	1

Apêndice B. Monitoramento do Horizonte Tecnológico do COVID-19

Patrocinador	Nome da Tecnologia	Fase	Fonte
The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University	bismuth potassium citrate	NA	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=50173
Zhongshan Hospital, Fudan University	Alpha lipoic acid (iv)	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49534
Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology	Solução de acetilcisteína (inalação)	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=50241
The First Affiliated of Wenzhou Medical University	Ácido poliinosínico-policitidílico	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49342
Union Hospital affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology	Shenqi fuzheng	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49220
Union Hospital affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology	Kangbingdu	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49138
Enze Hospital of Taizhou Enze Medical Center (Group)	Babaodan	0	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49415
Zhongnan Hospital of Wuhan University	Diammonium glycyrrhizinate enteric-coated combinado com vitamina C	0	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49131
The First Affiliated Hospital of University of science and technology of China (Anhui Provincial Hospital)	Tocilizumabe	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49409
The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University	Sulfato de Hidroxicloroquina	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49400
The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University	ASC09/ritonavir, lopinavir/ritonavir e arbidol	0	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49352
Renmin Hospital of Wuhan University	Nebulized Xiyanping	0	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49222

Institute of Blood Transfusion, Chinese Academy of Medical Sciences	Plasma convalescente	0	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49081
The Fifth Affiliated Hospital Sun Yat-Sen University	Cloroquina e lopinavir/ritonavir	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49263
Tongji Hospital, Tongji Medical College of HUST	Jingyebaidu	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49301
The First hospital of Peking University	Hidroxicloroquina	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49317
Wuhan Pulmonary Hospital	Corticosteroide	0	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49086
West China Hospital, Sichuan University	Interferon composto recombinante de alta eficiência	0	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49224
Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology	Inalação por aerossol de vMIP	0	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49215
Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology	Shuang-Huang-Lian	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49051
The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University	Células-tronco menstruais humanas derivadas de sangue	0	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49146
The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University	Fosfato de Cloroquina	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49145
Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine	Cloridrato de arbidol	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49165
Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology	Ruxolitinibe combinado com infusão de células-tronco mesenquimais	0	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49088
Beijing hospital of Traditional Chinese Medicine; Hubei Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital	Reduning	0	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49104

he Third People's Hospital of Shenzhen	Favipiravir	0	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49042
The First Hospital of Changsha; The Second Xiangya Hospital of Central South University	Proteína derivada de gene de citocina recombinante	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48809
Institute of Emergency Medicine and Disaster Medicine Sichuan People's Hospital, Sichuan Academy of Medical Sciences	Lopinavir/ritonavir e emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate	N/A	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48919
The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine	Tanreqing	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48881
Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University	Solução do alvo de macrófagos M1	0	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48907
Chongqing Public Health Medical Center	Corticosteróide adjuvante	N/A	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48777
Chongqing Public Health Medical Center	Ribavirin + Interferon alfa-1b, lopinavir / ritonavir + interferon alfa-1b, Ribavirin + LPV/r+Interferon alfa-1b	N/A	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48782
The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University	Xue-Bi-Jing	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48768
Wuhan Jinyintan Hospital (Wuhan Infectious Diseases Hospital)	Lopinavir-ritonavir e interferon-alfa 2b	N/A	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48684
The First Affiliated Hospital of Medical College of Zhejiang University	Injeção de proteína derivada do gene de citocina recombinante combinada com abidol, lopinavir/litonavir	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49065
Xiangyang First People's Hospital	Células mononucleares do sangue do cordão umbilical	0	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=41760
Prenmin Hospital of Wuhan University	Hidroxicloroquina	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48880
The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine	Baloxavir Marboxil, Favipiravir, and Lopinavir-Ritonavir	0	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49015

Sun Yat sen Memorial Hospital of Sun Yat sen University	Cloroquina	IV	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48968
Zhongnan Hospital of Wuhan University	Darunavir/cobicistat ou Lopinavir/ritonavir combinado com thymosin a1	N/A	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48992
Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology	Lopinavir-Ritonavir	0	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48991
Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention	Nova vacina recombinante de coronavírus (2019-COV) (vetor adenoviral)	I	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=51154
Guangxi medical university, The Fourth People's Hospital of Nanning	Vacina inativada por micobactéria	N/A	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49799
Gilead Sciences, Inc.	Remdesivir	III	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000841-15/DE
Gilead Sciences, Inc.	Remdesivir	III	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000842-32/DE
Synairgen Research Limited	IFNβ-1a for nebulisation	II	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001023-14/GB
Fondation Méditerranée Infection (FMI) - IHU Méditerranée Infection INSERM	Hydroxychloroquine	NA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000890-25/FR
	Lopinavir, Ritonavir, IFNβ-1a, Remdesivir	NA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000936-23/FR
Capital Medical University	Remdesivir	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664
Gilead Sciences	Remdesivir	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292899?cond=COVID-19&draw=2&rank=5
First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University	Talidomida	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04273529?cond=COVID-19&draw=2&rank=7
Jieming QU	Arbidol	IV	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04260594
The Second Hospital of Nanjing Medical University	Transplante de microbiota fecal	-	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04251767
Shanghai Public Health Clinical Center	Darunavir e Cobicistat	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252274

Peking Union Medical College Hospital	Terapia com imunoglobulinas	II	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261426
Shanghai Public Health Clinical Center	Hidroxicloroquina	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261517
Tongji Hospital	Cloridrato de abidol, Oseltamivir e Lopinavir/ritonavir	IV	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04255017
Tongji Hospital	Metilprednisolona	-IV	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04263402
Tongji Hospital	Cloridrato de abidol e cloridrato de abidol combinado com interferon	IV	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04254874
Tongji Hospital	ASC09F+oseltamivir, ritonavir+oseltamivir e oseltamivir	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261270
The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University	Enzima conversora de angiotensina 2	-	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04287686?cond=COVID-19&draw=2&rank=2
First Affiliated Hospital of Fujian Medical University	Fingolimode	II	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280588?cond=COVID-19&draw=2&rank=9
Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology	Células-tronco mesenquimais do cordão umbilical humano	-	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04293692?cond=COVID-19&draw=2&rank=10
Beijing 302 Hospital	Células-tronco mesenquimais	I	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04288102?cond=COVID-19&draw=2&rank=11
Beijing YouAn Hospital	Carrimicina	IV	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04286503?cond=COVID-19&draw=2&rank=12
Beijing Chao Yang Hospital	Metilprednisolona	--	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04273321?cond=COVID-19&draw=2&rank=13
Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Vacina sintética para minigene	II	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276896?cond=covid-19&intr=Vaccines&draw=2&rank=1
Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University Southeast University, China	Cloridrato de Bromexina	--	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04273763?cond=COVID-19&draw=2&rank=18
	Terapia imunorreguladora	II	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04268537?cond=COVID-19&draw=2&rank=22
Qilu Hospital of Shandong University	Bevacizumabe	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04275414?cond=COVID-19&draw=2&rank=31
Wuhan Union Hospital, China	Imunoglobulina	-	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264858?cond=COVID-19&draw=2&rank=38
Tongji Hospital	Interferon $\alpha 1\beta$ humano recombinante	0	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04293887?cond=COVID-19&draw=2&rank=39

The Ninth Hospital of Nanchang Hudson Medical	Ganovo+ritonavir Eculizumabe	IV -	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04291729?cond=COVID-19&draw=2&rank=46 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04288713?cond=COVID-19&draw=2&rank=48
ZhiYong Peng	Vitamina C	II	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264533?cond=COVID-19&draw=2&rank=55
Guangzhou 8th People's Hospital	Lopinavir/ritonavir e arbidol	IV	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252885?cond=Coronavirus&sfpd_s=01%2F01%2F2019&draw=2&rank=3
First Affiliated Hospital of Zhejiang University	ASC09/ritonavir e lopinavir/ritonavir	N/A	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261907?cond=Coronavirus&sfpd_s=01%2F01%2F2019&draw=2&rank=7
Peking Union Medical College Hospital	Metilprednisolona	II	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04244591?cond=Coronavirus&sfpd_s=01%2F01%2F2019&draw=2&rank=10
Henan Provincial People's Hospital	Tetrandrine	IV	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04308317?cond=covid+2019&lupd_s=03%2F07%2F2020&lupd_e=03%2F19%2F2020&draw=2&rank=2
Henan Provincial People's Hospital	Oxigênio	Observacional	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312100?cond=covid+2019&lupd_s=03%2F07%2F2020&lupd_e=03%2F19%2F2020&draw=2&rank=3
Peking University First Hospital	Favipiravir combinado com Tocilizumabe	NA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04310228?cond=covid+2019&lupd_s=03%2F07%2F2020&lupd_e=03%2F19%2F2020&draw=2&rank=5
U.S. Army Medical Research and Development Command	Remdesivir	NA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04302766?cond=covid+2019&lupd_s=03%2F07%2F2020&lupd_e=03%2F19%2F2020&draw=2&rank=7
Jiangsu Famous Medical Technology Co., Ltd.	Tratamento Diferencial com TCM	-	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306497?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=1
National Cancer Institute, Naples	Tocilizumabe	II	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=2
Regeneron Pharmaceuticals	Sarilumabe	II/III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315298?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=3
Tongji Hospital	Sildenafil	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04304313?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=4
Lihir Medical Centre	Darunavir/cobicistato e hidroxicloroquina	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04304053?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=6

Pulmotect, Inc.	PUL-042	II	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313023?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=7
Asan Medical Cent	Lopinavir/ritonavir ou hidroxicloroquina	II	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04307693?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=8
Henan Provincial People's Hospital	Tetrandrina	IV	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04308317?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=11
Azidus Brasil	Células-tronco mesenquimais	I	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315987?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=14
National Institute of Respiratory Diseases, Mexico	Hidroxicloroquina	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315896?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=15
Oncolmmune, Inc.	Imunomodulador Biológico - CD24Fc	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317040?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=16
Rajavithi Hospital	Oseltamivir, Favipiravir e Cloroquina	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303299?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=18
University of Oxford	Cloroquina	-	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303507?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=21
CAR-T (Shanghai) Biotechnology Co., Ltd.	Células-tronco mesenquimais da polpa dentária	I	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04302519?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=27
Tongji Hospital	Tocilizumabe	-	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306705?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=28
Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France	Remdesivir, Lopinavir/ritonavir e Interferon Beta-1A	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=31
University of Minnesota	Losartana	II	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=33
NeuroRx, Inc.	Aviptadil	II	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311697?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=37

Massachusetts General Hospital	Inalação de gás óxido nítrico	II	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04305457?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=38
Università Politecnica delle Marche	Tocilizumabe	II	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315480?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=47
University Hospital, Akershus	Sulfato de hidroxicloroquina	IV	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04316377?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=51
University of Minnesota	Hidroxicloroquina	III	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04308668?cond=covid-19&sfpd_s=03%2F05%2F2020&lupd_s=03%2F05%2F2020&draw=2&rank=52
Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Vacina artificial para células apresentadoras de antígeno	I	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04299724?cond=covid-19&intr=Vaccines&draw=2&rank=2
CanSino Biologics Inc.	Vacina recombinante contra coronavírus	I	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313127?cond=covid-19&intr=Vaccines&draw=2&rank=3
National Institute of Allergy and Infectious Diseases	Vacina 2019-nCoV (mRNA-1273)	I	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461?cond=covid-19&intr=Vaccines&draw=2&rank=4
Beijing Chao-yang Hospital	Favipiravir + Fosfato de cloroquina	II/III	http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=51329
Akershus University Hospital	Cloroquina	NA	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001010-38/NO
Azidus Brasil	NestCell® (mesenchymal stem cell)	I	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315987?cond=covid-19&sort=nwst&draw=2&rank=7