

**C**CATES

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

## **NOTA TÉCNICA**

### **Possíveis tratamentos para COVID-19**

Versão 2

**Faculdade de Farmácia - UFMG**  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)

UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS



Versão 2. Última atualização em 14 de abril de 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*

*Revisão Técnica:*

*Prof.Dr. Augusto Afonso Guerra-Junior*

*Prof.Dr. Francisco de Assis Acurcio*

*Prof.Dr. Juliana Alvares-Teodoro*

*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 de março de 2020.

**Pergunta:** Qual a eficácia, efetividade e segurança dos possíveis tratamentos para indivíduos com COVID-19?

**Busca e análise de evidências científicas:** Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados *Medline* (PubMed), Embase, Lilacs e *The Cochrane Library*. A qualidade das revisões sistemáticas foi avaliada usando o AMSTAR 2 e os estudos observacionais usando Newcastle-Ottawa. O risco de viés dos ensaios clínicos foi avaliado usando a ferramenta de Risco de Viés da Cochrane.

**Resultados da Busca de Evidências:** Quando a busca foi realizada em 23/03/2020, apenas três estudos haviam sido encontrados. Atualizando a busca em 06/04/2020, mais sete estudos foram encontrados, totalizando dez estudos publicados avaliando a eficácia, efetividade e segurança de tratamentos testados para o COVID-19. Os medicamentos estudados nos primeiros estudos foram a Hidroxicloroquina, Azitromicina, Arbidol e Lopinavir/Ritonavir. Na atualização, também foram encontrados estudos com o Remdesivir, além de anti-hipertensivos e anticoagulantes. Alguns estudos mostraram resultados iniciais com diminuição da carga viral e diminuição relativa do tempo até que o vírus não fosse mais detectado. Ao mesmo tempo, os resultados foram divergentes, estudos mostraram não haver diferença estatisticamente significativa entre o tratamento e o grupo controle. Entretanto, consistiam em resultados preliminares de estudos realizados em grupos específicos de pacientes, em centros únicos, com várias limitações, como pequeno tamanho amostral e amostra não randomizada. Em alguns dos estudos mais recentes, o tamanho amostral foi maior e foram avaliados desfechos relevantes, como mortalidade, porém, os estudos ainda apresentam vieses e limitações muito importantes, relacionados com a ausência de grupo comparador, randomização ou cegamento.

**Considerações finais:** Apesar do aumento do número de publicações acerca de possíveis tratamentos para COVID-19, os estudos ainda apresentam baixa qualidade metodológica e vieses importantes. Assim, diante dos resultados encontrados, ainda não é possível afirmar sobre a real eficácia, efetividade e, principalmente, segurança dos tratamentos em teste para COVID-19.

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>CONTEXTO .....</b>	<b>6</b>
<b>1.1.</b>	<b>O NOVO CORONAVÍRUS.....</b>	<b>7</b>
<b>1.2.</b>	<b>A CONDIÇÃO CLÍNICA.....</b>	<b>7</b>
<b>1.3.</b>	<b>ABORDAGEM TERAPÊUTICA.....</b>	<b>8</b>
<b>2.</b>	<b>BUSCA POR EVIDÊNCIAS.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.</b>	<b>BASE DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.1.</b>	<b>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.2.</b>	<b>DESCRIÇÃO DAS EVIDÊNCIAS .....</b>	<b>11</b>
<b>2.1.2.1.</b>	<b>ESTUDOS INCLUÍDOS .....</b>	<b>11</b>
<b>2.1.2.2.</b>	<b>RISCO DE VIÉS.....</b>	<b>22</b>
<b>3.</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>22</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>25</b>
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>27</b>

## 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 sintomas similares de outras síndromes, como resfriados e gripes, 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 Hubei<sup>1-5</sup>.

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.

## **1.1. 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 Hubei<sup>1-6</sup>. Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a situação como pandemia, pelo fato de o vírus já estar disseminado em quase todos os continentes<sup>7</sup>.

## **1.2. 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 também 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 pode chegar até 14 dias, com um tempo médio de quatro a cinco dias desde a exposição até o surgimento dos sintomas<sup>8-11</sup>. Dentre os estudos publicados, a idade média dos pacientes estava próxima dos 50 anos<sup>10</sup>. Estudos epidemiológicos têm documentado transmissão durante o período de incubação e a transmissão assintomática foi sugerida. A comunidade científica ainda assume que o período sintomático é o de maior transmissibilidade, mas ainda não está clara a proporção de transmissibilidade entre a população assintomática ou pré-sintomática comparado à população sintomática<sup>8-11</sup>.

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 (59-82%), mialgia ou fadiga (44-70%), anorexia (40-84%), dispneia (31-40%), expectoração (28-33%), mialgias (11-35%). Dor de garganta foi relatada por alguns pacientes no início do quadro. Sintomas menos comuns (em menos de 10%) incluem cefaleia, rinorreia, hemoptise, vômito 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. O achado laboratorial mais frequente é linfopenia, encontrado em até 83% dos pacientes hospitalizados. Linfopenia, neutrofilia, elevação sérica de alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, desidrogenase láctica e altos níveis de ferritina podem ser associados com forma mais grave da doença. 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-19 ainda não é bem compreendido e pode variar, apresentando-se como febre prolongada ou intermitente<sup>10,12-16</sup>.

Apresentação atípica ocorre geralmente em idosos e pacientes com comorbidades, que costumam a apresentar febre e sintomas respiratórios tardiamente. Em crianças, os sintomas são semelhantes aos em adultos, porém geralmente apresentam-se mais leves. Médicos de todo o mundo têm relatado anosmia e ageusia precedendo os sintomas respiratórios na maioria dos casos confirmados de coronavírus, e a prevalência em europeus de alterações gustatórias chegou em até 88% e olfativas em até 85,6%<sup>10,12-16</sup>.

Em coorte da China, cerca de 81% das pessoas apresentaram quadro clínico leve a moderado. Deterioração clínica geralmente ocorreu durante a segunda semana de adoecimento. Idade avançada (principalmente maior que 80 anos) e comorbidades, como as cardiovasculares, diabetes, doença respiratória crônica, hipertensão e câncer consistem em fatores de risco importantes para doença grave, complicação e morte. O tempo estimado entre o adoecimento e o surgimento de dispneia ocorre em cerca de cinco a oito dias, para Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), de oito a doze dias, e para a admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), de dez a doze dias. Entre os pacientes hospitalizados com pneumonia, a taxa de óbito relatada variou de 4 e 15%. Porém, como incluiu apenas os pacientes hospitalizados, este viés superestima os valores. Estudos publicaram que 3-17% desenvolvem SARA dentre todos os pacientes com COVID-19, comparado a 20-42% quando são avaliados apenas pacientes hospitalizados e a 67-85% em pacientes admitidos na UTI. A duração média esperada de hospitalização varia de dez a treze dias entre os pacientes que não vão a óbito. A mortalidade entre os admitidos na UTI varia de 39 a 72%, dependendo do estudo<sup>10,12-16</sup>.

Por tratar-se de um vírus novo, a suscetibilidade é geral. Sobre a imunidade, não se sabe se a infecção em humanos que não evoluíram 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, porém os dados acerca da possibilidade de reinfecção são escassos. A recuperação clínica foi relacionada com a detecção de anticorpos IgM e IgG, que sinalizam o desenvolvimento de imunidade<sup>2,3,17,18</sup>.

### **1.3. ABORDAGEM TERAPÊUTICA**

Para prevenção, as recomendações gerais incluem evitar o contato com indivíduos que apresentem sintomas de 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. Além disso, recomenda-se 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 a boca e o nariz com lenços ou roupas descartáveis e lavar as mãos. A maior parte dos países já apresenta transmissão comunitária local, com recomendação de isolamento social. Em unidades de saúde, a recomendação é de aprimoramento das práticas de prevenção e controle de infecções em hospitais<sup>19</sup>. A população geral deve estar atenta às orientações das autoridades sanitárias e colaborar com o esforço de prevenção contra o COVID-19<sup>20</sup>.

Até o momento, não há vacina ou tratamento antiviral específico com eficácia comprovada para tratar a COVID-19. Como em diversas infecções virais, o tratamento sintomático, visando alívio dos sintomas, deve ser feito. 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<sup>3,21</sup>. Medicamentos à 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 prolongou a replicação viral em pacientes infectados com o MERS-COV<sup>22-25</sup>.

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<sup>26</sup>. Conforme alerta Kalil et al.<sup>27</sup>, ainda que muitos medicamentos tenham atividade *in vitro*, nenhuma evidência clínica atualmente apoia a eficácia e segurança de qualquer medicamento contra qualquer coronavírus em humanos, incluindo SARS-CoV-2. Numerosos medicamentos altamente promissores *in vitro* para outras doenças infecciosas falharam em estudos clínicos. Quando um medicamento com efeitos clínicos desconhecidos é administrado a pacientes graves com uma nova doença (como no caso do COVID-19), não há como saber se os pacientes foram beneficiados ou prejudicados caso não forem comparados a um grupo de controle simultâneo. Uma interpretação comum do uso *off-label* ou uso compassivo de medicamentos é que, se o paciente morreu, ele morreu da doença, mas se o paciente sobreviver, ele sobreviveu por causa do medicamento dado, o que não é verdade. A combinação ágil e simultânea de cuidados de suporte deve ser viabilizada e a realização de ensaios clínicos randomizados consiste na única maneira de encontrar tratamentos eficazes e seguros para o COVID-19 e qualquer outro surto futuro<sup>27</sup>.

No Manual de Diagnóstico e Tratamento da COVID-19, do Ministério da Saúde, o uso da Cloroquina e da Hidroxicloroquina foi padronizado em pacientes hospitalizados com a forma grave da

COVID-19. Foram feitas recomendações para monitorização eletrocardiográfica e cautela com interações medicamentosas, devido ao efeito colateral potencial de prolongamento do intervalo QT<sup>28</sup>.

## 2. 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

<b>População</b>	Indivíduos infectados com COVID-19
<b>Intervenção</b>	Possíveis tratamentos (medicamentos, tecnologias em saúde, antivirais, antirretrovirais)
<b>Comparadores</b>	---
<b>Desfechos (<i>Outcomes</i>)</b>	Eficácia, efetividade e segurança
<b>Tipo de estudos (<i>Studies</i>)</b>	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais

### 2.1. BASE DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca de evidências foi atualizada no dia 06/04/2020 nas bases de dados MEDLINE via PubMed, Embase, *The Cochrane Library* e Lilacs.

#### 2.1.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Foram consideradas elegíveis revisões sistemáticas, ensaios clínicos e estudos observacionais que avaliassem tecnologias em saúde para o tratamento de indivíduos diagnosticados com COVID-19. Também foi realizada busca manual em portais de notícias e no Google Acadêmico, de forma a recuperar o máximo de publicações na literatura cinzenta.

Foram encontradas 1.027 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 seis estudos foram selecionados. Além disso, um ensaio clínico randomizado e três estudos observacionais foram recuperados por busca manual.

## 2.1.2. Descrição das evidências

### 2.1.2.1. Estudos incluídos

Quando a busca foi realizada em 23/03/2020, apenas três estudos haviam sido encontrados. Atualizando a busca em 06/04/2020, mais sete estudos foram incluídos, totalizando dez estudos. Desses, cinco avaliaram Cloroquina e seus derivados, dois Lopinavir/Ritonavir em associação ou não, um avaliando o Remdesivir e outros dois avaliando outros tipos de tratamentos (Quadro 3).

Na busca realizada em 23/03/2020 havia sido incluída a revisão sistemática avaliando Cloroquina e derivados, um ensaio clínico sobre Hidroxicloroquina e um ensaio clínico sobre Lopinavir/Ritonavir em associação à Arbidol. Foram publicados posteriormente um estudo observacional sobre Hidroxicloroquina do mesmo grupo francês de pesquisa do ensaio clínico previamente avaliado, dois ensaios clínicos sobre Hidroxicloroquina na China, um ensaio clínico sobre Lopinavir/Ritonavir, um estudo observacional sobre Remdesivir e dois estudos observacionais avaliando medicamentos anti-hipertensivos e anticoagulantes.

**Quadro 3.** Estudos incluídos

<b>Autor</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Tipo de estudo</b>
Cortegiani et al., 2020 <sup>29</sup>	Cloroquina e derivados	Revisão sistemática
Gautret et al., 2020a <sup>30</sup>	Hidroxicloroquina	Ensaio clínico não-randomizado aberto
Gautret et al., 2020b <sup>31</sup>	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Estudo observacional prospectivo
Chen et al., 2020a <sup>32</sup>	Hidroxicloroquina	Ensaio clínico randomizado aberto
Chen et al., 2020b <sup>33</sup>	Hidroxicloroquina	Ensaio clínico randomizado
Cao et al., 2020 <sup>34</sup>	Lopinavir/Ritonavir	Ensaio clínico randomizado aberto
Deng et al., 2020 <sup>35</sup>	Lopinavir/Ritonavir em associação à Arbidol	Estudo observacional retrospectivo
Grein et al., 2020 <sup>36</sup>	Remdesivir	Estudo observacional
Meng et al., 2020 <sup>38</sup>	Inibidores do sistema renina-angiotensina	Estudo observacional retrospectivo
Tang et al., 2020 <sup>37</sup>	Tratamento Anticoagulante	Estudo observacional retrospectivo

### Cloroquina e formulações relacionadas

- **Cortegiani et al., 2020<sup>29</sup>**

Cortegiani e colaboradores conduziram uma revisão sistemática para avaliar evidências acerca de eficácia e segurança da Cloroquina e formulações relacionadas. Um total de seis artigos foram incluídos (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). Os estudos incluídos apontam para um possível efeito da Cloroquina no tratamento de COVID-19. A carta

de pesquisa e o editorial relatam a redução da replicação viral *in vitro*, e discutem a relação de risco-benefício potencialmente favorável, a alta segurança e o baixo custo do tratamento no contexto do surto de COVID-19. Os outros quatro estudos incluídos indicam o tratamento de pacientes com COVID-19 com Cloroquina e formulações relacionadas, com cautela. A carta narrativa relatou que, numa entrevista coletiva, o Conselho de Estado da China anunciou 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 EC multicêntricos realizados na China. O consenso de especialistas chineses recomendou o uso de Fosfato de Cloroquina para pacientes diagnosticados como casos leves, moderados e graves de pneumonia por SARS-CoV-2, desde que não haja contraindicações ao medicamento. O painel recomendou 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) sugeriu tratar infecções graves, que requerem admissão hospitalar e oxigenoterapia, ou admissão em UTI, com Cloroquina. Entretanto, afirmou que o tratamento de pacientes apenas com atendimento de suporte é uma opção razoável, dada a falta de evidências. Outra diretriz, da Sociedade Italiana de Doenças Infecciosas e Tropicais recomendou o uso de Cloroquina ou Hidroxicloroquina em pacientes com sintomas respiratórios leves e comorbidades, e com insuficiência respiratória grave<sup>29</sup>.

- **Gautret et al., 2020a**<sup>30</sup>

O estudo observacional, primeiramente chamado de ensaio clínico não randomizado, conduzido por Gautret et al. (2020) em um instituto na França, incluiu 42 pacientes. Desses, seis do grupo de tratamento com Hidroxicloroquina descontinuaram o tratamento antes dos seis dias. Os 36 pacientes incluídos, com idade média de 45,1 anos, foram divididos em três categorias: assintomáticos (16,7% dos pacientes), infecção do trato respiratório superior (61,1%) e infecção do trato respiratório inferior (22,2%). Os pacientes tratados com Hidroxicloroquina eram mais velhos que o grupo controle (51,2 anos vs. 37,3 anos). Dentre os pacientes tratados com Hidroxicloroquina, seis receberam Azitromicina para prevenir superinfecções bacterianas<sup>30</sup>.

No sexto dia após a inclusão, 70% dos pacientes tratados com Hidroxicloroquina foram curados virologicamente, comparado com 12,5% no grupo controle ( $p=0,001$ ). Quando o efeito da Hidroxicloroquina sozinha foi comparado com o da Hidroxicloroquina 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 da Hidroxicloroquina foi significativamente maior em pacientes sintomáticos do que nos assintomáticos ( $p<0,05$ ). Um destaque feito pelo estudo foi que

um paciente tratado com Hidroxicloroquina, que ainda era positivo para PCR no sexto dia, recebeu Azitromicina no oitavo dia e curou a infecção no nono. Entretanto, outro paciente que recebeu a combinação de Hidroxicloroquina e Azitromicina e que apresentou resultado negativo no sexto dia, foi testado positivo em baixa titulação no oitavo<sup>30</sup>.

- **Gautret et al., 2020b**<sup>31</sup>

Posteriormente, um estudo observacional foi conduzido pelo mesmo grupo, em 80 pacientes internados diagnosticados com SARS-CoV-2 por PCR de amostra nasofaríngea. Destes, seis haviam participado do estudo anterior. Não houve grupo controle. Os pacientes foram tratados com sulfato de Hidroxicloroquina por dez dias associado à Azitromicina por cinco dias. Os pacientes com pneumonia grave receberam antibioticoterapia de amplo espectro (Ceftriaxona), além do esquema de Hidroxicloroquina e Azitromicina. Os pacientes foram monitorados por eletrocardiografia, TC de tórax (foi realizada dentro de 72h de admissão em 80% dos pacientes do estudo), além da avaliação e acompanhamento clínicos, utilizando-se o escore NEWS, baseado em parâmetros clínicos para calcular a categoria de risco para deterioração clínica. Diariamente, testes de PCR com *swab* de nasofaringe eram realizados nos pacientes do estudo, além de cultura, que foi realizada em uma amostra dos pacientes<sup>31</sup>.

O critério para alta hospitalar foi modificado ao longo do decorrer do estudo. Inicialmente, pacientes com duas amostras de PCR nasofaríngeas negativas sucessivas eram desligados do estudo. Após 18 de março, os pacientes com uma única amostra nasofaríngea com um valor de PCR  $\geq 34$  (ou seja, com testagem negativa) tinham alta para suas casas ou eram transferidos para outras unidades para continuar o tratamento. Devido à grande demanda para admissão de novos pacientes sem tratamento, os pacientes internados já recebendo tratamento, com um valor de PCR  $<34$ , mas em boas condições clínicas e com boa adesão ao tratamento também receberam alta. Quando possível, o acompanhamento dos pacientes foi continuado em outras unidades ou por meio de consultas ambulatoriais. Os desfechos avaliados foram 1) um quadro clínico agressivo, requerendo oxigenoterapia ou transferência para a UTI após três dias de tratamento, 2) exame de PCR e cultura evidenciando que o paciente ainda era contagioso (o critério adotado para um paciente presumido como contagioso foi um valor de PCR  $<34$ ); 3) tempo de internação na enfermaria de doenças infecciosas<sup>31</sup>.

Dos 80 pacientes do estudo, 77 foram internados na enfermaria do grupo de pesquisa e três em uma unidade temporária para tratar a COVID-19, de 3 a 21 de março. Foram incluídos todos os pacientes que receberam tratamento com Hidroxicloroquina e Azitromicina por pelo menos três dias

e foram acompanhados por pelo menos seis dias. A mediana de idade dos pacientes foi de 52 anos (variando de 18 a 88 anos), sendo 52,5% do sexo masculino. Do total de pacientes, 57,5% apresentava pelo menos uma comorbidade de risco para agravamento do quadro clínico da COVID-19, sendo as mais frequentes hipertensão (16,3%), diabetes (11,2%) e pneumopatia crônica (10%). A maioria dos pacientes (92%) apresentava um baixo risco para deterioração clínica de acordo com o escore NEWS, e 53,8% dos pacientes apresentavam achados compatíveis com pneumonia na TC de tórax<sup>31</sup>.

O tempo médio entre o início dos sintomas e o início do tratamento foi de 4,9 dias e 93,7% dos pacientes foram tratados no dia da admissão ou no dia seguinte. Um total de 79/80 pacientes recebeu o tratamento diariamente ao longo de todo o período do estudo, que durou um máximo de 10 dias. Em um paciente, o tratamento teve que ser interrompido no quarto dia, devido a um risco potencial de interação com outro medicamento, embora tenha sido bem tolerado. Eventos adversos foram leves e ocorreram em sete pacientes, sendo principalmente gastrointestinais ou alterações visuais. Do total de pacientes, 81,2% tiveram alta, dos quais 93,8% apresentaram redução no escore NEWS; 15% precisaram de oxigenoterapia e três pacientes foram transferidos para o CTI – desses, um morreu<sup>31</sup>.

Quanto ao desfecho avaliando o contágio, 83% dos pacientes apresentaram PCR negativo no sétimo dia, e 93% no oitavo dia. O número de pacientes presumivelmente contagioso (PCR<34) diminuiu ao longo do tempo, até zerar no 12º dia. A cultura viral de 97,5% dos pacientes estava negativa no quinto dia. Dos 65 pacientes que tiveram alta, o tempo médio entre a admissão na enfermaria até a alta foi de 4,1 dias e a duração média da internação foi 4,6 dias<sup>31</sup>.

- **Chen et al., 2020a**<sup>32</sup>

Chen e colaboradores conduziram um ensaio clínico, prospectivo, randomizado, aberto para avaliar a eficácia e segurança do sulfato de Hidroxicloroquina no tratamento de 30 pacientes com COVID-19 internados no Centro Clínico de Saúde Pública de Xangai, na China, de 6 a 25 de fevereiro de 2020. Os pacientes foram randomizados numa proporção de 1:1 para o grupo recebendo apenas tratamento convencional (repouso, oxigênio, suporte sintomático e outros medicamentos, quando necessário) para o grupo recebendo sulfato de Hidroxicloroquina (400 mg, uma vez ao dia por cinco dias) e tratamento convencional. Todos os pacientes randomizados receberam nebulização de Alfa-interferona, 12 pacientes (80%) do grupo experimental receberam Arbidol; e do grupo controle, 10 (66,7%) receberam Arbidol e dois (13,3%) receberam Lopinavir/Ritonavir<sup>32</sup>.

Durante o acompanhamento, um paciente no grupo intervenção desenvolveu doença grave, sendo a Hidroxicloroquina descontinuada no quarto dia. O desfecho primário avaliado foi a taxa de conversão negativa no *swab* da faringe no sétimo dia após a randomização ou o óbito em duas semanas. Na análise *intention-to-treat*, no sétimo dia após a inclusão dos pacientes, 13 (86,7%) no grupo intervenção e 14 (93,3%) no grupo controle testaram negativo quanto à presença do ácido nucleico do vírus no *swab* ( $p>0,05$ ). Nas duas semanas de acompanhamento, todos os *swabs* testaram negativo. O tempo mediano, desde a hospitalização até a conservação negativa do ácido nucleico do vírus foi de quatro dias (1-9) no grupo recebendo Hidroxicloroquina, comparável ao grupo controle, de dois dias (1-4) ( $U=83,5$ ;  $p>0,05$ ). A temperatura corporal foi normalizada nos pacientes do grupo Hidroxicloroquina no primeiro dia (0-2) após a internação, similar ao grupo controle, que também retornou ao normal no dia 1 (0-3). A progressão radiológica foi demonstrada em cinco casos no grupo intervenção (33,3%) e sete casos no grupo controle (46,7%). No entanto, todos os pacientes demonstraram melhora nos acompanhamentos seguintes. Diarreia e função anormal do fígado foram observadas em quatro casos no grupo usando Hidroxicloroquina (26,7%) e em três no grupo controle (20%) ( $p>0,05$ ). O estudo concluiu que o tratamento, como foi feito, não mostrou melhorias nos sintomas dos pacientes e na supressão acelerada da carga viral<sup>32</sup>.

- **Chen et al., (2020)b<sup>33</sup>**

O estudo avaliou a eficácia da Hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19. O estudo foi conduzido no hospital da Universidade de Wuhan. Um total de 62 pacientes foram randomizados em dois grupos, no qual todos receberam tratamento convencional e os pacientes no grupo tratamento receberam Hidroxicloroquina oral adicional<sup>33</sup>.

Os pacientes foram observados após cinco dias de entrada no estudo ou após a incidência de qualquer evento adverso grave. Alterações no tempo até a melhora clínica (TMC) e características clínicas dos pacientes foram avaliadas após a administração. O TMC foi definido como retorno da temperatura corporal ao normal e alívio da tosse, mantidos por 72 horas<sup>33</sup>.

Na linha de base, os pacientes incluídos não apresentavam diferenças significativas na idade e gênero. Quanto aos sintomas, 17 pacientes do grupo controle e 22 do grupo tratamento tiveram febre no início. Comparado ao grupo controle, o tempo médio de melhora da temperatura corporal do grupo tratamento foi significativamente menor ( $3,2\pm 1,3$ ) dias vs. ( $2,2\pm 0,4$ ) dias, respectivamente. Para tosse, 15 pacientes no primeiro dia apresentavam no grupo controle e 22 no grupo tratamento. O tempo médio de melhora da tosse reduziu significativamente no grupo tratamento. Dos 62 pacientes acompanhados, quatro progrediram para a doença grave, todos do grupo controle. Quanto

aos eventos adversos, dois pacientes do grupo que recebeu Hidroxicloroquina tiveram reações adversas brandas, como erupções cutâneas (*rash*) e dor de cabeça<sup>33</sup>.

Na análise da TC de tórax, a pneumonia obteve melhora em 67,7% dos pacientes (29% moderadamente absorvida e 38,7% com melhora significativa). A maior parte dos pacientes com melhora na pneumonia era pertencente ao grupo tratamento com Hidroxicloroquina (80,6%, 25 pacientes de 31), comparado com 54,8% (17 de 31) do grupo controle. Além disso, 61,3% do grupo com Hidroxicloroquina tiveram absorção significativa da pneumonia<sup>33</sup>.

### **Lopinavir/Ritonavir e associações**

- **Cao et al., 2020<sup>34</sup>**

O EC randomizado LOTUS China, conduzido por Cao et al. (2020), incluiu pacientes adultos internados em um hospital em Wuhan, com diagnóstico de COVID-19 com pneumonia confirmada por TC. Dos 199 pacientes randomizados, 99 receberam Lopinavir/Ritonavir mais tratamento padrão e 100 apenas tratamento padrão (controle). Dos 99 do grupo tratado com Lopinavir/Ritonavir, cinco não receberam qualquer dose (três mortes logo após a randomização e dois não foram autorizados pelos médicos). Durante o estudo, glicocorticoides sistêmicos foram administrados em 33% dos pacientes no grupo Lopinavir/Ritonavir e em 35,7% do grupo controle. No desfecho primário tempo até a melhora clínica, os dois grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa, considerando os 199 pacientes iniciais (mediana de 16 vs. 16 dias). Na análise desconsiderando os três pacientes que foram a óbito (96 grupo Lopinavir/Ritonavir e 100 grupo controle), a mediana foi de 15 dias no grupo Lopinavir/Ritonavir e de 16 dias no grupo controle. Também não foram encontradas diferenças entre os dois grupos no tempo de melhora clínica em 12 dias após início dos sintomas e em tempos mais longos, e nem quanto ao tempo de deterioração clínica<sup>34</sup>.

A mortalidade no 28º dia foi menor no grupo Lopinavir/Ritonavir do que no controle, mas sem significância estatística (19,2% vs. 25,0% na análise com 199 pacientes; e 16,7% vs. 25,0% na análise com 196 pacientes). No que tange ao estado clínico, os pacientes no grupo tratamento apresentaram maior melhora no 14º dia que aqueles no grupo controle (45,5% vs. 30,0%). Para os outros desfechos, como duração da oxigenioterapia, duração da hospitalização, tempo de permanência em unidade de terapia intensiva (UTI) e tempo da randomização até a morte não foram observadas diferenças estatisticamente significantes. As cargas médias de RNA viral da linha de base foram ligeiramente maiores no grupo Lopinavir/Ritonavir em relação ao grupo controle. Ao longo do tempo, elas não



diferiram entre os dois grupos. A porcentagem de pacientes com RNA viral detectável para SARS-CoV-2 foi semelhante nos dois grupos em qualquer dia da amostragem<sup>34</sup>.

Nos desfechos de segurança avaliados, 46 pacientes do grupo Lopinavir/Ritonavir (48,4%) e 49 do grupo controle (49,5%) relataram eventos adversos (EA) entre a randomização e o 28º dia. EA gastrointestinais foram mais comuns no grupo Lopinavir/Ritonavir. Eventos graves ocorreram em 51 pacientes (19 no grupo Lopinavir/Ritonavir e 32 no grupo controle). Eventos gastrointestinais graves foram observados em quatro pacientes do grupo Lopinavir/Ritonavir e em nenhum no outro grupo. Insuficiência respiratória, lesão renal aguda e infecção secundária foram mais comuns em pacientes que receberam tratamento convencional. Todas as mortes no período do estudo foram julgadas como não relacionadas à intervenção. O tratamento com Lopinavir/Ritonavir foi interrompido precocemente em 13 pacientes (13,8%) devido a EA<sup>34</sup>.

- **Deng et al., 2020<sup>35</sup>**

A coorte retrospectiva, conduzida em um hospital na China, incluiu 56 pacientes adultos diagnosticados com COVID-19, com pneumonia, sem ventilação invasiva ou não invasiva, tratados por 15 a 21 dias. Dos 56 pacientes da amostra inicial, 23 foram excluídos. Os 33 pacientes restantes foram divididos em dois grupos com características semelhantes: 16 no grupo tratamento combinado (Arbidol + Lopinavir/Ritonavir); e 17 no tratamento monoterápico (Lopinavir/Ritonavir). Foi realizada a coleta de dados retrospectivos dos pacientes. As medidas de suporte oferecidas foram semelhantes nos grupos, exceto a terapia com corticosteroide ( $p=0,04$ ), que foi maior no grupo de monoterapia (41,2% no grupo monoterápico vs. 6,2% no grupo combinado)<sup>35</sup>.

O desfecho primário taxa de conversão negativa foi avaliado a partir do dia do diagnóstico, até o 7º e 14º dia. No 7º dia, o SARS-CoV-2 não era detectado em espécimes nasofaríngeas em 75% dos pacientes do grupo de tratamento combinado, comparado 35% do grupo de tratamento monoterápico ( $p<0,05$ ). Após 14 dias, 94% do grupo combinado e 53% do monoterápico não apresentavam coronavírus detectável ( $p<0,05$ ). A avaliação da progressão da pneumonia por meio de TC de tórax no 7º dia, encontrou melhora em 69% dos pacientes no grupo de terapia combinada, comparado com 29% do grupo monoterápico ( $p<0,05$ ). Entretanto, três pacientes no grupo monoterapia e um paciente no grupo de terapia combinada ainda apresentavam teste positivo nas fezes ( $p>0,05$ ). Nenhuma outra diferença significativa nos índices laboratoriais foi encontrada durante o período de acompanhamento<sup>35</sup>.

Com relação aos EA, 68,7% dos pacientes demonstraram níveis elevados de bilirrubina durante o período de tratamento. Alterações gastrointestinais ocorreram em 43,7% dos pacientes, como diarreia leve e náusea, mas nenhum paciente descontinuou o medicamento devido aos efeitos adversos. Confusão aguda ou depressão não foram diagnosticados em nenhum paciente<sup>35</sup>.

## **Remdesivir**

- **Grein et al. (2020)<sup>36</sup>**

A empresa fabricante do medicamento Remdesivir forneceu-o sob uso compassivo para pacientes com COVID-19 graves. Para tal, os médicos deviam preencher um formulário de avaliação com informações demográficas e do estado da doença de seu paciente, comprovando o diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2, que tivessem saturação de oxigênio de 94% ou menos, ou com necessidade de suporte e que não tivessem usado outra intervenção em investigação para COVID-19. Os pacientes aprovados no uso compassivo tiveram um tratamento durante 10 dias com Remdesivir, consistindo em dose de ataque de 200 mg por via intravenosa no primeiro dia, além de 100 mg nos nove dias seguintes. Terapia de suporte foi oferecida a critério médico. O acompanhamento durou pelo menos 28 dias até o início do tratamento ou até a alta ou morte. Os dados descritos nesse artigo foram reportados até dia 30 de março de 2020<sup>36</sup>.

Um total de 61 pacientes receberam pelo menos uma dose de Remdesivir antes ou até sete de março de 2020. Desses, oito foram excluídos - sete por falta de informações após a linha de base e um por data de início incorreta. Dos 53 restantes, 40 (75%) receberam o tratamento de 10 dias completo, 10 (19%) receberam de cinco a nove dias de tratamento e três (6%) receberam menos de cinco dias<sup>36</sup>.

A mediana de acompanhamento foi de 18 dias (IIQ de 13 a 23) após receber a primeira dose de Remdesivir. Melhora na necessidade de suporte de oxigênio foi observada em 68% dos pacientes, enquanto 15% apresentaram piora. Também foi observada melhora nos 12 pacientes que ainda respiravam ar ambiente ou que receberam oxigênio suplementar de baixo fluxo, além de em 71% (cinco de sete pacientes) que estavam recebendo suporte não invasivo de oxigênio. Dos trinta pacientes que estavam recebendo ventilação mecânica invasiva, 17 foram desentubados. Três dos quatro pacientes recebendo oxigenação por membrana extracorpórea pararam de receber; todos estavam vivos na última data do acompanhamento. Até o momento da última observação, 47% dos pacientes tinham recebido alta (desses, oito era do grupo dos que recebiam ventilação invasiva e 17 do suporte não invasivo)<sup>36</sup>.

Aos 28 dias de acompanhamento, a incidência cumulativa de melhora clínica (redução de dois pontos ou mais na escala ou alta) foi de 84% (IC 95% 70 – 99) pela análise de Kaplan-Meier. A melhor clínica foi menor entre os pacientes que receberam ventilação invasiva do que entre os que receberam a não invasiva (HR 0,33; IC 95% 0,16 – 0,68) e entre os pacientes com 70 anos ou mais (HR em relação aos com menos de 50 anos 0,29; IC 95% 0,11 – 0,74)<sup>36</sup>.

Quanto à mortalidade, sete pacientes (13%) morreram após completar o tratamento com Remdesivir. Desses, seis recebiam ventilação invasiva e um suporte de oxigênio não invasivo. A mediana do tempo entre o início do tratamento e a morte foi de 15 dias (IIQ 9 a 17). A mortalidade geral foi de 0,56 por 100 dias de internação (IC 95% 0,14 – 0,97), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos que receberam ventilação invasiva ou não. O *Harzard Ratio* para pacientes recebendo ventilação invasiva em relação aos que receberam ventilação não invasiva foi de 2,78 (IC 95% 0,33 – 23,19)<sup>36</sup>.

Em relação à segurança, 32% reportaram eventos adversos durante o acompanhamento, sendo os mais comuns o aumento das enzimas hepáticas, diarreia, erupção cutânea, insuficiência renal e hipotensão. De uma forma geral, os eventos adversos foram mais comuns em pacientes que receberam ventilação invasiva. Eventos adversos graves como síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, choque séptico, lesão renal aguda e hipotensão foram experienciados por 23% dos pacientes, todos que recebiam ventilação invasiva no início do estudo. Quatro pacientes descontinuaram o tratamento. Um por piora da insuficiência renal pré-existente, um por insuficiência múltipla de órgãos e foi por aminotransferases elevadas – um deles com erupção maculopapular<sup>36</sup>.

### **Outras alternativas**

- **Meng et al., 2020<sup>38</sup>**

Meng et al. (2020) conduziram um estudo observacional, por meio de uma revisão retrospectiva de registros médicos de pacientes internados com COVID-19 de um hospital na China, com objetivo de avaliar a habilidade de inibidores do sistema renina-angiotensina (RAS, do inglês *renin-angiotensin system*) de proteger pacientes hipertensos contra o COVID-19<sup>38</sup>.

Um total de 417 pacientes foram admitidos no hospital de Shenzhen até 23 de fevereiro de 2020. Desses, 51 (12,23%) tinham hipertensão. Dos pacientes com hipertensão, nove (17,6%) tinham hipertensão grau 1 (de acordo com as diretrizes da European Society of Hypertension - ESH) e não usavam medicamentos. Os outros 42, que usavam medicamentos anti-hipertensivos, foram divididos em dois grupos: 17 foram tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e

bloqueadores dos receptores da angiotensina II tipo 1 (BRA) e os outros 25 bloqueadores dos canais de cálcio (CCBs), betabloqueadores e diuréticos (grupo chamado de não IECA/BRA). A pressão sanguínea dos pacientes estava bem controlada com os medicamentos em uso no momento da internação. Não foram observadas diferenças significativas nos graus de hipertensão entre os dois grupos<sup>38</sup>.

O número médio de dias desde o início dos sintomas até a admissão hospitalar foi de 2 no grupo não IECA/BRA e 3 no grupo IECA/BRA. Enquanto isso, o número médio de dias desde o início dos sintomas até a alta hospitalar foi de 16,5 dias no grupo não IECA/BRA e 20,0 dias no grupo IECA/BRA. Durante a internação, 12 (48%) pacientes no grupo não IECA/BRA foram classificados como graves e um paciente morreu. Já no grupo usando IECA/BRA, quatro (23,5%) foram classificados como graves e nenhum morreu. Entretanto, a diferença entre os dois grupos de pacientes graves não foi estatisticamente significativa<sup>38</sup>.

Foi observada uma tendência de níveis mais baixos de IL-6 em pacientes do grupo IECA/BRA. O número absoluto de células T CD3+ e CD8+ foi significativamente maior no grupo IECA/BRA do que no não IECA/BRA. Apesar da carga viral não ter sido diferente entre os dois grupos na entrada no hospital, durante a internação esta ficou significativamente menor no grupo IECA/BRA. Para os demais desfechos avaliados, como contagem de células T CD4+, glóbulos brancos, plaquetas, neutrófilos e desidrogenase lactato, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos<sup>38</sup>.

- **Tang et al., 2020<sup>37</sup>**

De 1786 casos confirmados de COVID-19, 449 pacientes foram classificados como graves no Hospital Universitário de Wuhan, de 1º de janeiro a 13 de fevereiro de 2020, e selecionados consecutivamente para o estudo através de uma revisão retrospectiva dos prontuários eletrônicos do hospital. Os critérios de exclusão consistiram em apresentar diátese hemorrágica, internação hospitalar menor do que sete dias, falta de informação sobre os parâmetros de coagulação e medicamentos e idade menor do que 18 anos. Os dados do prontuário, os medicamentos e os desfechos (mortalidade após 28 dias), foram monitorados até o dia 23 de março de 2020<sup>37</sup>.

A gravidade da COVID-19 foi definida pelo encontro de um dos seguintes itens, de acordo com sugerido pela Comissão Nacional de Saúde da China: frequência respiratória  $\geq 30$  respirações/minuto; saturação arterial de oxigênio  $\leq 93\%$  em repouso;  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$  mmHg. O grupo de tratamento anticoagulante foi definido como o que recebeu heparina não fracionada ou heparina de baixo peso

molecular por sete dias ou mais, o qual foi mais comumente utilizado como terapia anticoagulante para COVID-19 no hospital<sup>37</sup>.

Todos os pacientes receberam terapia antiviral e terapia de suporte apropriadas após a admissão. Dos 449 pacientes (268 do sexo masculino, com idade média de  $65,1 \pm 12$  anos) do estudo classificados com COVID-19 grave, 272 (60,6%) dos pacientes tinha uma ou mais doença crônica). 99 pacientes (22%) foram tratados com heparina por sete dias ou mais (94 pacientes com Enoxaparina 40-60 mg/dia e cinco pacientes com 10000-15000 U/dia de Heparina não fracionada). 97 (21,6%) dos pacientes preencheram critérios para coagulopatia induzida por sepse. Ao final de 13 de março, 315 pacientes (70,2%) haviam sobrevivido e 134 pacientes (29,8%) tinham morrido. Dos 99 pacientes que receberam heparina, 30 morreram em 28 dias. Dos 305 pacientes que não foram tratados com heparina ou que foram tratados por menos de sete dias, 104 morreram em 28 dias. Não houve diferença na mortalidade após 28 dias em tratados ou não tratados com Heparina (30,3% versus 29,7%,  $P=0,910$ )<sup>37</sup>.

No modelo de regressão logística multivariada, os fatores correlacionados positivamente com a mortalidade após 28 dias foram o Dímero D, idade e o tempo de protrombina e o fator correlacionado negativamente foi a contagem de plaquetas<sup>37</sup>.

Ao estratificar os pacientes de acordo com o escore de coagulopatia induzida por sepse (SIC), o tratamento com heparina foi associado a uma menor mortalidade nos pacientes com escore  $SIC \geq 4$  (40,0% versus 64,2%,  $p=0,029$ ), mas não naqueles com escore  $SIC < 4$  (29,0% versus 22,6%,  $p=0,419$ )<sup>37</sup>.

Ao estratificar os pacientes de acordo com o resultado do exame de dímero-D, a mortalidade nos tratados com heparina manteve o mesmo nível, mas nos não tratados, a mortalidade aumentou com o aumento do dímero-D. Quando o dímero-D superou  $3,0 \mu\text{g/mL}$  (seis vezes o limite superior da normalidade), ocorreu uma redução de cerca de 20% na mortalidade com o tratamento com Heparina (32,8% versus 52,4%,  $p=0,017$ )<sup>37</sup>.

Os achados do estudo apontam que apenas os pacientes que apresentam critério para coagulação intravascular disseminada causada por sepse se beneficiariam de um tratamento com Heparina, ou os pacientes que apresentam um valor de dímero-D muito elevado<sup>37</sup>.

### 2.1.2.2. Risco de Viés

A RS de Cortegiani et al. (2020), avaliada por meio da ferramenta AMSTAR 2 obteve qualidade criticamente baixa, já que não registraram o estudo previamente, e pela escassez de estudos robustos e completos para inclusão na revisão, que acabou por não responder à pergunta de pesquisa estabelecida inicialmente.

Dos quatro EC avaliados, dois obtiveram alto risco de viés: o estudo de Gautret et al. (2020) não randomizou os participantes e, além da população inicialmente pequena, teve perda de acompanhamento de 23% dos pacientes do grupo intervenção, e de Chen et al. (2020a) não explicou como a randomização foi realizada. Já o estudo de Chen et al. (2020b) apresentou alto risco no domínio referente ao cegamento dos desfechos avaliados pelos profissionais envolvidos e, risco incerto quanto ao viés de alocação devido à ausência de informação do método usado. Já o EC de Cao et al. (2020) apresentou alto risco apenas para os vieses relacionados ao cegamento dos participantes e profissionais envolvidos, além da avaliação do desfecho (Apêndice C).

O estudo de Gautret et al. (2020b) teve baixa qualidade, por ter sido realizado sem grupo comparador, com amostra não representativa, tempo de acompanhamento foi demasiadamente curto e variou entre os participantes do estudo e ao longo do estudo. Da mesma forma o estudo de Grein et al (2020) teve baixa qualidade, principalmente pelo fato de não haver grupo comparador. O estudo observacional retrospectivo de Meng et al. (2020) apresentou boa qualidade metodológica, apesar de não ter representatividade da coorte exposta e nem um tempo de acompanhamento tão adequado. E o estudo de Tang et al. (2020), apresentou boa qualidade, com amostra representativa, apenas a avaliação do desfecho foi baseada principalmente em registros de prontuários médicos.

## 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da busca sistemática na literatura, dez artigos foram recuperados avaliando possíveis tratamentos para COVID-19. Cinco deles avaliaram a Cloroquina e formulações relacionadas, dois Lopinavir/Ritonavir e associações, um o Remdesivir e outros dois avaliando o possível efeito protetor de inibidores do sistema renina-angiotensina em pacientes hipertensos e tratamentos anticoagulantes.

Dentre os estudos avaliando Cloroquina e formulações relacionadas, um deles consistia em uma RS, que recuperou, no momento da sua busca, apenas um estudo *in-vitro* além de consensos e recomendações. Os outros quatro, dois EC e dois observacionais (apesar de Gautret et al (2020a) ter se denominado primeiramente como ensaio clínico não randomizado), tiveram como comum objetivo

avaliar desfechos de eficácia, efetividade e segurança da Hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19. Gautret et al (2020a), mostrou que mais pacientes em uso de Hidroxicloroquina tiveram redução da carga viral após seis dias de acompanhamento, em relação ao pequeno grupo controle. Além disso, a pequena amostra usando a associação de Hidroxicloroquina com Azitromicina apresentaram resultados ainda melhores. Em Gautret et al (2020b), já sem controle, em que todos os pacientes usavam Hidroxicloroquina e Azitromicina, observou-se que 83% deles tiveram PCR negativo para SARS-CoV-2 no sétimo dia, e 93% no oitavo. Chen et al (2020a), por sua vez, em um EC randomizado, no sétimo dia 93,3% dos pacientes que receberam só tratamento convencional tiveram a conversão negativa do vírus, comparado a 86,7% dos que receberam Hidroxicloroquina. Esse desfecho não foi avaliado por Chen et al. (2020b). Os estudos que avaliaram achados radiológicos tiveram resultados divergentes.

Além da Cloroquina, dois estudos avaliando o Lopinavir/Ritonavir foram encontrados. O EC, apesar de não ter realizado cegamento dos participantes pelo curto tempo para realização do estudo, apresenta melhor desenho e qualidade metodológica. O estudo mostrou não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos Lopinavir/Ritonavir mais tratamento convencional e o que recebeu apenas tratamento convencional para os principais desfechos avaliados. EA gastrointestinais foram mais comuns no grupo Lopinavir/Ritonavir, mas EA graves foram mais comuns no grupo de tratamento padrão. Já na coorte histórica, o tratamento combinado de Arbidol e Lopinavir/Ritonavir foi associado a um aumento da conversão negativa do teste de coronavírus e a uma melhora significativa da TC de tórax. Apesar da boa qualidade metodológica, este estudo apresentou amostra pequena e tempo de acompanhamento curto, além das limitações inerentes a um estudo retrospectivo. O estudo avaliando Remdesivir obteve melhora dos pacientes em relação à linha de base, mas sem grupo comparador.

Ademais, dois estudos observacionais avaliando o possível efeito protetor de outros tratamentos para COVID-19 foram encontrados. O primeiro, avaliando pacientes hipertensos usando IECA/BRA e medicamentos não IECA/BRA. Pacientes em uso de IECA/BRA apresentaram maior tempo de hospitalização, a carga viral ficou significativamente menor nesse grupo. O outro, avaliando pacientes com coagulopatia, mostrou que o tratamento com heparina parece estar associado a um melhor prognóstico em pacientes graves com COVID-19. Ressalta-se que esses medicamentos são recomendados apenas em casos específicos em que os pacientes apresentem as comorbidades ou complicações estudadas.

Apesar do aumento de publicações acerca de possíveis tratamentos para COVID-19, os estudos ainda utilizam desfechos substitutos, realizados em centros únicos, com pequena amostra, alguns sem randomização, comparador e, no caso em que há, sem cegamento. Assim, diante dos resultados encontrados, ainda não é possível afirmar sobre a real eficácia, efetividade e, principalmente, segurança dos tratamentos em teste para COVID-19. Espera-se que novos estudos, com melhor qualidade metodológica, sejam em breve publicados para uma recomendação embasada em boas evidências.



## 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. 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
9. 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
10. 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
11. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. *JAMA*. January 2020. doi:10.1001/jama.2020.0757
12. 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
13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
14. 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
15. 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. Accessed March 25, 2020.
16. Wan S, Xiang Y, Fang W, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol*. April 2020. doi:10.1002/jmv.25783
17. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV). *Bol Epidemiológico*. 2020:1-17.
18. 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>.
19. 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).
20. Conselho Federal de Medicina. O CFM e a prevenção e o combate à COVID 19 no Brasil. 2020:1-

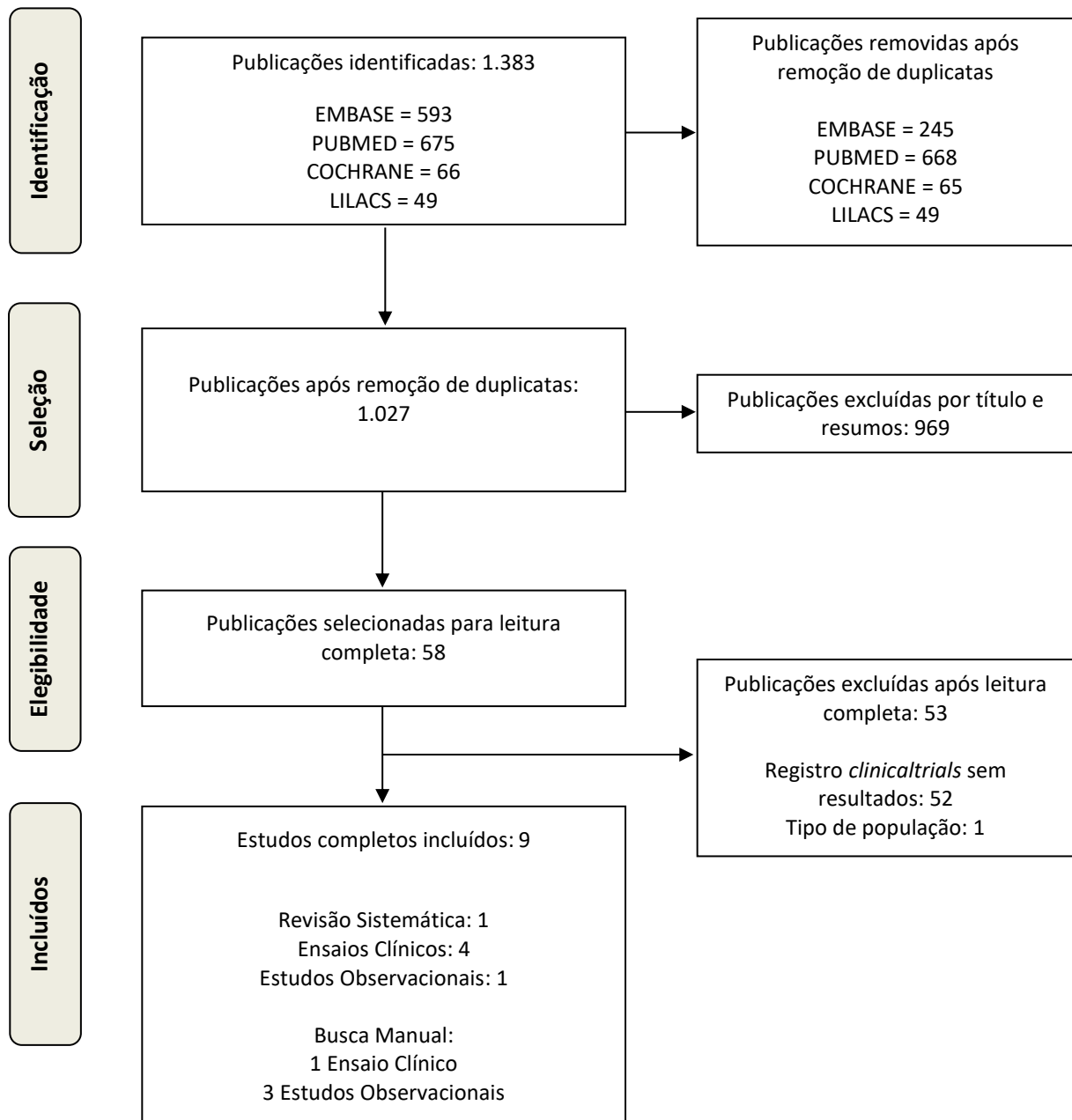
- 3.
21. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. January 2020. doi:10.5582/bst.2020.01020
22. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9997):995-1007. doi:10.1016/S0140-6736(15)60454-8
23. Arabi 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
24. 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
25. 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
26. Centers for Disease Control and Prevention. Therapeutic Options for COVID-19 Patients. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>. Published 2020. Accessed April 9, 2020.
27. Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*. March 2020. doi:10.1001/jama.2020.4742
28. Brasil. Ministério da Saúde. *DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19 TRATAMENTO.*; 2020.
29. 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
30. 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
31. Gautret P et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. 2020.
32. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J ZHEJIANG Univ*. 2020;49(1):0.
33. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.03.22.20040758
34. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020:1-13. doi:10.1056/NEJMoa2001282
35. 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
36. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. April 2020:NEJMoa2007016. doi:10.1056/NEJMoa2007016
37. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020. doi:10.1111/jth.14817
38. Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):757-760. doi:10.1080/22221751.2020.1746200



	<p>pharmacotherapies:ti,ab,kw OR 'medical technology'/exp OR 'biomedical technology':ti,ab,kw OR 'technology, biomedical':ti,ab,kw OR 'biomedical technologies':ti,ab,kw OR 'technology, health care':ti,ab,kw OR 'health technology':ti,ab,kw OR 'technology, health':ti,ab,kw OR 'health care technology':ti,ab,kw OR 'drug'/exp OR 'pharmaceutical preparations':ti,ab,kw OR 'pharmaceutic preparations':ti,ab,kw OR 'preparations, pharmaceutic':ti,ab,kw OR 'pharmaceutical products':ti,ab,kw OR 'products, pharmaceutical':ti,ab,kw OR pharmaceuticals:ti,ab,kw OR drugs:ti,ab,kw)</p>	
Cochrane	<p>#1 (COVID-19):ti,ab,kw OR (2019 novel coronavirus infection):ti,ab,kw OR (COVID19):ti,ab,kw OR (coronavirus disease 2019):ti,ab,kw OR (coronavirus disease-19):ti,ab,kw  #2 (2019 nCoV disease):ti,ab,kw OR (2019 novel coronavirus disease):ti,ab,kw OR (2019 nCoV infection):ti,ab,kw  #3 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2):ti,ab,kw OR (Wuhan coronavirus):ti,ab,kw OR (Wuhan seafood market pneumonia virus):ti,ab,kw OR (COVID19 virus):ti,ab,kw OR (COVID-19 virus):ti,ab,kw  #4 (coronavirus disease 2019 virus):ti,ab,kw OR (SARS-CoV-2):ti,ab,kw OR (SARS2):ti,ab,kw OR (2019 nCoV):ti,ab,kw OR (2019 novel coronavirus):ti,ab,kw  #5 (spike glycoprotein, COVID-19 virus):ti,ab,kw OR (COVID-19 virus spike glycoprotein):ti,ab,kw OR (2019 nCoV spike glycoprotein):ti,ab,kw  #6 MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all trees  #7 MeSH descriptor: [Antiviral Agents] explode all trees  #8 MeSH descriptor: [Anti-Retroviral Agents] explode all trees  #9 MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees  #10 MeSH descriptor: [Biomedical Technology] explode all trees  #11 MeSH descriptor: [Pharmaceutical Preparations] explode all trees  #12 (Therapeutics):ti,ab,kw OR (Therapeutic):ti,ab,kw OR (Therapy):ti,ab,kw OR (Therapies):ti,ab,kw OR (Treatment):ti,ab,kw  #13 (Treatments):ti,ab,kw OR (Antiviral Agents):ti,ab,kw OR (Agents, Antiviral):ti,ab,kw OR (Antivirals):ti,ab,kw OR (Antiviral Drugs):ti,ab,kw  #14 (Drugs, Antiviral):ti,ab,kw OR (Anti-Retroviral Agents):ti,ab,kw OR (Agents, Anti-Retroviral):ti,ab,kw OR (Anti Retroviral Agents):ti,ab,kw OR (Antiretroviral Agents):ti,ab,kw  #15 (Agents, Antiretroviral):ti,ab,kw OR (Drug Therapy):ti,ab,kw OR (Therapy, Drug):ti,ab,kw OR (Drug Therapies):ti,ab,kw OR (Therapies, Drug):ti,ab,kw  #16 (Pharmacotherapy):ti,ab,kw OR (Pharmacotherapies):ti,ab,kw OR (Biomedical Technology):ti,ab,kw OR (Technology, Biomedical):ti,ab,kw OR (Biomedical Technologies):ti,ab,kw  #17 (Technology, Health Care):ti,ab,kw OR (Health Technology):ti,ab,kw OR (Technology, Health):ti,ab,kw OR (Health Care Technology):ti,ab,kw OR (Pharmaceutical Preparations):ti,ab,kw  #18 (Pharmaceutic Preparations):ti,ab,kw OR (Preparations, Pharmaceutic):ti,ab,kw OR (Pharmaceutical Products):ti,ab,kw OR (Products, Pharmaceutical):ti,ab,kw OR (Pharmaceuticals):ti,ab,kw  #19 (Drugs):ti,ab,kw  #20 {OR #1-#5} AND {OR #6-#19}</p>	66

Lilacs	tw:(((tw:((tw:(covid-19)) OR (tw:(2019 novel coronavirus infection)) OR (tw:(covid19)) OR (tw:(coronavirus disease 2019)) OR (tw:(coronavirus disease-19)) OR (tw:(2019-ncov disease)) OR (tw:(2019 novel coronavirus disease)) OR (tw:(2019-ncov infection)) OR (tw:(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)) OR (tw:(wuhan coronavirus)) OR (tw:(wuhan seafood market pneumonia virus)) OR (tw:(covid19 virus)) OR (tw:(covid-19 virus)) OR (tw:(coronavirus disease 2019 virus)) OR (tw:(sars-cov-2)) OR (tw:(sars2)) OR (tw:(2019-ncov)) OR (tw:(2019 novel coronavirus)) OR (tw:(spike glycoprotein, covid-19 virus)) OR (tw:(covid-19 virus spike glycoprotein)) OR (tw:(2019-ncov spike glycoprotein)))))) AND (tw:(((tw:(therapeutics)) OR (tw:(therapeutic)) OR (tw:(therapy)) OR (tw:(therapies)) OR (tw:(treatment)) OR (tw:(treatments)) OR (tw:(antiviral agents)) OR (tw:(agents, antiviral)) OR (tw:(antivirals)) OR (tw:(antiviral drugs)) OR (tw:(drugs, antiviral)) OR (tw:(anti-retroviral agents)) OR (tw:(agents, anti-retroviral)) OR (tw:(anti retroviral agents)) OR (tw:(antiretroviral agents)) OR (tw:(agents, antiretroviral)) OR (tw:(drug therapy)) OR (tw:(therapy, drug)) OR (tw:(drug therapies)) OR (tw:(therapies, drug)) OR (tw:(pharmacotherapy)) OR (tw:(pharmacotherapies)) OR (tw:(biomedical technology)) OR (tw:(technology, biomedical)) OR (tw:(biomedical technologies)) OR (tw:(technology, health care)) OR (tw:(health technology)) OR (tw:(technology, health)) OR (tw:(health care technology)) OR (tw:(pharmaceutical preparations)) OR (tw:(pharmaceutic preparations)) OR (tw:(preparations, pharmaceutic)) OR (tw:(pharmaceutical products)) OR (tw:(products, pharmaceutical)) OR (tw:(pharmaceuticals)) OR (tw:(drugs)) OR (tw:( mh:("Terapêutica" OR "Antivirais" OR "Antirretrovirais" OR "Tratamento Farmacológico" OR "Tecnologia Biomédica" OR "Preparações Farmacêuticas"))))))))	49
--------	--	----

**Apêndice B. Fluxograma baseado no modelo PRISMA.**



**Apêndice C.** Risco de viés dos ensaios clínicos.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cao et al. 2020	+	+	-	-	+	+	+
Chen et al. 2020a	?	?	?	?	+	+	-
Chen et al. 2020b	+	?	+	-	+	+	+
Gautret et al. 2020	-	-	-	?	-	+	-