



**Enviado: 13.07.2020**

**Aceito: 13.07.2020**

**Journal of Infection Control**

**Artigo Revisão**

**Título: Atualizações sobre Tratamento da COVID-19**

**Autores:** Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias (1), Lessandra Michelin (2), Rodrigo Schrage Lins (2), Claudia Fernanda de Lacerda Vidal (1), Mirian de Freitas Dal Ben Corradi (1), Priscila Rosalba Domingos de Oliveira (2), Silvia Figueiredo Costa (3), Marcelo Carneiro (1), Jaime Luís Lopes Rocha (2), Leonardo Weissmann (2), Clovis Arns da Cunha (2).

**Grupo Força Colaborativa COVID Brasil**

1. Associação Brasileira dos Profissionais em Controle de Infecções e Epidemiologia Hospitalar (ABIH)
2. Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI)
3. Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (IMT-USP)

## Resumo

A identificação urgente de possíveis estratégias de tratamento da infecção por SARS-CoV-2 é uma prioridade. Até o momento, não existe um consenso sobre o melhor tratamento farmacológico para pacientes com COVID-19. Este artigo de revisão tem por objetivo apresentar uma atualização das principais estratégias terapêuticas farmacológicas que têm sido consideradas para o tratamento da COVID-19, que foram inicialmente abordadas na publicação “Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19/ *Guidelines on the Diagnosis, Treatment and Isolation of Patients with COVID-19*” (Hessel Dias, 2020).

## **Resumo executivo**

- *Vários estudos publicados e em andamento buscam tratamentos farmacológicos eficazes e seguros para o tratamento da COVID-19. No entanto, muitos destes estudos apresentam metodologia equivocada e vieses que podem comprometer as conclusões. Algumas características devem ser observadas no desenho dos estudos, incluindo randomização e comparação com o grupo controle, para que os resultados possam ser adequadamente interpretados e indicados para aplicação na prática clínica.*
- *Até o momento, não há evidência do benefício do uso de cloroquina/hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19, de acordo com estudos randomizados com grupo controle, (1–3) mas há evidências de efeitos adversos potencialmente graves relacionados ao seu uso, em especial quando associado à azitromicina, pelo risco do prolongamento do intervalo QTc. (4) Também não houve evidência de benefício no uso de hidroxicloroquina em profilaxia pós-exposição de acordo com um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que incluiu indivíduos com exposição de alto e médio risco, administrada em até 4 dias depois da exposição. (5) Em 06 de julho de 2020 a OMS divulgou a descontinuação dos braços de hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir do estudo “Solidarity Clinical Trial for COVID-19 treatments” por observar a mínima ou nenhuma redução de mortalidade em pacientes hospitalizados comparado ao tratamento padrão. (6)*
- *Das medicações que atuam como imunomoduladores, tocilizumabe foi avaliado em séries de casos, coorte prospectiva e caso-controle com resultados benéficos (7–9), porém ainda não há ensaios clínicos randomizados com grupo controle que tenham demonstrado sua eficácia e segurança.*
- *Há evidências de que a terapia com dexametasona tenha benefícios na redução de mortalidade em pacientes que necessitem de ventilação*

*mecânica ou oxigenioterapia conforme dados preliminares do estudo RECOVERY (randomizado, controlado, aberto, adaptativo). (10) Este mesmo estudo clínico não demonstrou benefício do uso de corticoide em pacientes não graves, que não necessitavam de oxigênio e não deve ser usado nestes casos.*

- *Das medicações que atuam diretamente no vírus, remdesivir foi avaliado em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e demonstrou reduzir tempo de recuperação em adultos hospitalizados com evidências de infecção no trato respiratório inferior.(11) A associação lopinavir/ritonavir foi avaliada em estudo randomizado, controlado aberto em pacientes adultos hospitalizados e não mostrou benefício em comparação com a terapia padrão. (12) Outros antivirais como favipiravir e umifenofir têm sido avaliados para a terapêutica da COVID-19 com alguma evidência na redução do tempo de doença, porém sem análise e de desfecho clínico, sendo necessário aguardar resultados de estudos em andamento. (13,14)*

- *Entre os medicamentos anti-parasitários, apesar da ivermectina apresentar efeito antiviral em estudos in vitro, com concentrações que seriam maiores do que o obtido com as doses habituais utilizadas em humanos (15,16), não há ensaios clínicos randomizados publicados até o momento, com metodologia apropriada, que tenham comprovado sua eficácia e segurança no tratamento da COVID-19, sendo necessário aguardar os resultados de ensaios clínicos que estão em andamento. O mesmo se aplica à nitazoxanida, que apesar de evidências in vitro de ação (17–19), há necessidade de se aguardar os resultados dos estudos clínicos que estão em andamento. Em 10 de julho de 2020 a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) publicou uma nota alertando e esclarecendo que não existem até o momento estudos conclusivos que comprovem o uso de ivermectina para o tratamento da COVID-19 e que as indicações não previstas em bula são de escolha e responsabilidade do prescritor.(20)*

- *Em relação ao uso de plasma de convalescentes, há relatos descritos em séries de casos do seu potencial benefício, no entanto, em um estudo clínico randomizado, que incluiu pacientes com doença respiratória severa por SARS-CoV-2, não houve evidência de melhora em 28 dias, ao se utilizar essa terapia adicionalmente à terapia padrão.(21)*
- *Sobre os anticoagulantes, todo o paciente hospitalizado com COVID-19 deve receber terapia anticoagulante como profilaxia, exceto se houver contraindicações específicas. A dose terapêutica está recomendada apenas nos casos confirmados de trombose venosa profunda ou trombose pulmonar detectada por métodos diagnósticos complementares. (22,23)*
- *Sobre terapia precoce, até o presente momento, não há nenhum medicamento com evidência científica para a indicação precoce nas formas mais leves da doença. O tratamento nesta fase é de suporte, com o uso de sintomáticos (antipiréticos e analgésicos) e hidratação.*

## Introdução

A identificação urgente de possíveis estratégias de tratamento da infecção por SARS-CoV-2 é uma prioridade. Até o momento, não existe um consenso sobre o melhor tratamento farmacológico para pacientes com COVID-19. As terapias em pesquisa incluem novos e antigos agentes disponíveis, sendo pesquisados em ensaios clínicos ou por meio de uso compassivo. (24)

O SARS-COV-2 expressa proteínas virais em sua superfície externa que facilitam a ligação às células hospedeiras através da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2).

O SARS-CoV-2 é um coronavírus com fita simples de RNA que se replica através do recrutamento de proteínas não-estruturais (protease do tipo 3-quimotripsina, protease do tipo papaína, helicase e RNA polimerase dependente do RNA), proteínas estruturais (glicoproteínas *spike*) e proteínas acessórias. (25) Devido a semelhança estrutural com outros vírus diversas terapias antivirais têm sido testadas.

Análogos de nucleosídeos disponíveis para HIV e vírus respiratórios podem ter um papel terapêutico no bloqueio da síntese de RNA, visando a RNA polimerase dependente de RNA encontrada em SARS-CoV-2. Além disso, os inibidores de protease de HIV atualmente disponíveis exibiram alguma atividade *in vitro* contra a protease semelhante à 3-quimotripsina encontrada na SARS. (26,27)

Outras proteínas não estruturais ou acessórias têm um papel em possíveis alvos terapêuticos em desenvolvimento. (28) Por outro lado, não direcionando diretamente para replicação viral, outras abordagens terapêuticas que têm sido estudadas, têm por objetivo modular o sistema imunológico inato para atacar o vírus ou inibir citocinas que são reguladas positivamente durante a replicação viral para atenuar a resposta fisiológica à doença. (24,25,28)

Dessa forma, diante dos vários alvos que têm sido avaliados para a terapia farmacológica de COVID-19, este artigo de revisão tem por objetivo apresentar as principais estratégias terapêuticas e resumir o que pode ser considerado para a prática clínica nesse momento.

## Classes terapêuticas

### **Antivirais**

#### Análogos do Nucleosídeo

- Ribavirina

Ribavirina é um análogo de nucleosídeo de purina que tem efeito através da inibição da síntese de RNA viral. O RNA é presente em muitos vírus, razão pela qual a ribavirina foi estudada em diversas doenças virais, incluindo hepatite B, C e vírus sincicial respiratório (26). Devido à falta de dados, e a importante toxicidade e efeitos colaterais desta medicação, seu uso deve ser considerado com precaução.

Alguns estudos estão sendo realizados comparando associação da ribavirina com lopinavir/ritonavir (NCT04276688) (29) e com Interferon (ChiCTR2000029387) (30) . Dados *in vivo* sugerem que as concentrações séricas de ribavirina necessárias para reduzir efetivamente a replicação viral são maiores do que as que são seguramente alcançáveis em seres humanos, e muitos estudos questionam eficácia (25,26).

- Favipiravir (Tabela 2)

O favipiravir, um medicamento licenciado no Japão para tratamento da gripe, é outro agente potencial devido à sua atividade contra um amplo espectro de vírus RNA, incluindo coronavírus (31). Há um ensaio clínico da China com resultados publicados que comparou favipiravir com grupo controle em uso de lopinavir/ritonavir em estudo aberto e não randomizado, em pacientes com doença leve/moderada. Apesar de ter mostrado clareamento viral mais rápido (mediana 4 dias [2,5-9] x 11 [8-13]) e maior melhora radiológica (91,43% x 62,22%) no grupo favipiravir, não foram avaliados desfechos clínicos (14).

Um outro estudo randomizado 1:1, controlado, aberto e multicêntrico envolvendo pacientes adultos com COVID-19 comparou favipiravir (1600 mg 12/12h no D1 e depois 600 mg 12/12h) com umifenovir (200 mg 8/8h) por 10 dias. Nessa análise não houve diferença na recuperação clínica no D7 entre os dois grupos (71/116 para favipiravir e 62/120 para umifenovir), porém favipiravir teve melhor resultado em reduzir a latência da febre e tosse com diferença de 1,7 dias (32). Há vários outros estudos que estão em andamento para avaliar o favipiravir para o tratamento da COVID-19 (24,27).

### Inibidores de Neuraminidase

- Oseltamivir

O oseltamivir é um medicamento aprovado para o tratamento da Influenza A e B (33). Esta droga tem como alvo a neuraminidase distribuída na superfície do vírus influenza para inibir sua propagação no corpo humano (34). Durante a epidemia na China, que ocorreu inicialmente durante o pico da estação de influenza, muitos pacientes receberam empiricamente oseltamivir (35). No entanto, não há evidência até o momento de atividade *in vitro* comprovada desta droga contra SARS-CoV-2. Também não há um papel definido no manejo da COVID-19, uma vez que influenza tenha sido excluída (36).

### Inibidores de Protease

- Lopinavir/Ritonavir (Tabela 2)

Lopinavir é um inibidor de protease do ácido aspártico desenvolvido para o tratamento do HIV. A lógica da terapêutica do lopinavir com ritonavir (LPV/r) para COVID-19 surge de estudos *in vitro* que demonstram inibição da protease semelhante à 3-quimotripsina encontrada em novos coronavírus. No entanto, o LPV foi projetado especificamente para corresponder à estrutura do local catalítico C2 na protease do ácido aspártico do HIV (24).

Existem alguns estudos que avaliaram a utilidade clínica do LPV/r como monoterapia e em combinação com outras terapias como umifenovir, ribavirina e o interferon (IFN).

Um estudo chinês avaliou uma coorte retrospectiva de 16 pacientes que receberam arbidol e LPV/r em combinação versus 17 pacientes que receberam apenas LPV/r em monoterapia. O grupo de terapia combinada teve menor intervalo para clareamento do RT-PCR SARS-CoV-2 e melhores resultados na evolução da tomografia, porém foi um estudo com um número muito pequeno de pacientes (37).

Em uma série de casos descritivos de cinco pacientes em Singapura que receberam LPV/r 200-100 mg duas vezes diariamente por 14 dias, três pacientes apresentaram reduções nos requisitos de ventilação nos três dias seguintes ao início do tratamento, enquanto dois apresentaram insuficiência respiratória progressiva (38).

Por outro lado, em um ensaio clínico randomizado, controlado e aberto, incluindo pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2, pacientes que receberam LPV/r 400 a 100 mg duas vezes ao dia por 14 dias versus grupo controle sem droga antiviral, não demonstrou benefício clínico do uso de LPV/r, nem mesmo diferença em carga viral em comparação com a terapia padrão (oxigênio suplementar, ventilação invasiva ou não invasiva, antibióticos, vasopressores, terapia renal substitutiva e oxigenação extracorpórea) (39).

Outro estudo, também prospectivo, de Li e colaboradores, comparou LPV/r com umifenovir, tendo grupo controle sem uso de medicação, e não viu diferença na negatificação da carga viral. Por outro lado, os braços com uso de medicação apresentaram mais efeitos adversos (40).

Outros dois estudos também buscaram o desfecho de negatificação de carga viral em secreção respiratória, mas sem grupo controle e em pacientes sem gravidade. O primeiro, prospectivo com 86 pacientes comparou LPV/r + ribavirina + interferon com monoterapia com LPV/r, com maior negatificação da carga viral no grupo da terapia combinada (média de 7 x 12 dias) (41). O segundo, retrospectivo com 50 pacientes comparou LPV/r com arbidol, documentando negatificação da carga viral em 7 dias maior no grupo arbidol (50% x 23%). Nenhum desses estudos documentou diferença em desfechos clínicos (42).

## Análogo da adenosina

- Remdesivir (Tabela 2)

Remdesivir é um análogo da adenosina, inicialmente desenvolvido para tratamento de infecções por Ebola, que tem sido considerado um antiviral promissor contra uma grande variedade de vírus de RNA, incluindo SARS-CoV-2, ao ter demonstrado diminuição da replicação viral (24). Estudos *in vitro* em culturas de células epiteliais das vias aéreas humanas como modelo pulmonar encontraram atividade deste composto contra os coronavírus (43).

Recentemente foi publicada uma coorte de pacientes graves hospitalizados por COVID-19, tratados com remdesivir em uso compassivo, ocorrendo melhora clínica em 36 dos 53 pacientes (68%) (44).

Wang Y. e colaboradores realizaram um estudo multicêntrico randomizado, duplo cego controlado por placebo em 10 hospitais da China. Entre 06 de fevereiro e 12 de março de 2020, 237 pacientes foram incluídos e randomicamente selecionados para receber remdesivir (158 pacientes) ou placebo (79 pacientes). O desfecho primário foi tempo para melhora clínica em dias a partir da randomização. Neste estudo, remdesivir não foi associado a diferença no tempo para melhora clínica (OR 1,23 (IC 95% 0,87-1,75) (45).

Beigel e colaboradores também conduziram um estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado com remdesivir intravenoso em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19. Resultados preliminares de 1059 pacientes incluídos (538 remdesivir x 521 placebo) indicaram que aqueles que receberam remdesivir tiveram uma média de tempo de recuperação de 11 dias (IC 95% 9 -12) comparado com 15 dias (IC 95% 13-19) naqueles que receberam placebo. Análise de mortalidade de *Kaplan Meier* em 14 dias foi de 7,1% com remdesivir e 11,9% com placebo (OR 0,70; IC 95% 0,47-1,04) (11).

## Inibidor de fusão

- Umifenovir (Arbidol®)

Umifenovir, um medicamento usado para profilaxia e tratamento de influenza e infecções virais respiratórias, tem como principal mecanismo de ação bloquear a fusão da membrana célula-vírus, bem como a fusão endossomo-vírus através da incorporação nas membranas celulares e interferência na rede de fosfolípidios de ligação de hidrogênio (33,46).

Um estudo de coorte retrospectivo relatou que, comparado ao grupo único LPV/r, a combinação de umifenovir e LPV/r mostrou aumento da taxa de conversão negativa de SARS-CoV-2 e melhora nos resultados da tomografia computadorizada de tórax, porém foi um estudo pequeno com apenas 16 e 17 pacientes em cada grupo (37).

Um estudo clínico Chinês (NCT04252885 – ELACOI) controlado, randomizado (2:2:1) para acessar a eficácia e segurança de monoterapia com lopinavir/ritonavir (LPV/r) ou umifenovir, para tratar pacientes com COVID-19 leve a moderada, incluiu 86 pacientes, sendo LPV/r (34 pacientes), umifenovir (35 pacientes) e nenhuma medicação antiviral (17 pacientes) como grupo controle. Nesse estudo, o desfecho primário que era a taxa de negatificação do RT-PCR, foi similar entre os grupos (40).

Outro ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico em andamento (NCT04260594) pretende avaliar taxa de negatificação de RT-PCR na primeira semana de tratamento com umifenovir versus terapia padrão selecionada pelo investigador para tratar pacientes com pneumonia por COVID-19 (47).

### **Imunomoduladores**

- Corticosteroides (Tabela 2)

Injúria pulmonar aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo são parcialmente causados pela resposta imune. Corticosteroides suprimem inflamação pulmonar, mas também podem inibir resposta imune e clareamento do agente patogênico (48).

Em uma meta-análise sobre tratamento de SARS, Stockman e colaboradores concluíram que, *in vitro*, nenhum estudo foi achado sobre o efeito citopático sozinho contra SARS-CoV. Em pacientes com SARS, os achados

também foram inconclusivos sendo ressaltados os efeitos de atraso no clareamento viral na primeira semana de doença, diabetes, necrose avascular e psicose. Já em pacientes com desconforto respiratório agudo, três estudos clínicos examinaram a mortalidade e verificaram que dose alta em tempo curto (2 dias) não mostrou benefício, porém, um regime de dose 2 mg/kg por dia por duas semanas mostrou possível evidência de melhora (49).

Um estudo investigou a associação de terapia com corticosteroide na mortalidade e clareamento viral em pacientes críticos com MERS, em centros da Arábia Saudita, entre setembro e outubro de 2015. De acordo com este estudo, entre 309 pacientes, 151 receberam corticosteroide, iniciado em média 3 dias da admissão na UTI. Pela análise ajustada, a terapia com corticosteroide não foi associada com diferença na mortalidade, mas sim com atraso no clareamento do RNA viral da MERS (50).

Segundo o guia da Campanha de Sobrevivência da Sepse no manejo de pacientes adultos criticamente doentes com COVID-19, elaborado através de um painel de 36 especialistas em 12 países, o uso do corticosteroide sistêmico em pacientes mecanicamente ventilados com desconforto respiratório agudo foi recomendado, porém com fraca evidência. No entanto devido à baixa qualidade das evidências, alguns representantes do painel preferiram não realizar uma recomendação até que uma referência direta de melhor qualidade esteja disponível (51).

Em 16 de junho de 2020 (52), a Universidade de Oxford publicou um comunicado sobre o estudo RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*) NCT04381936 (53) revelando resultados promissores com o uso de dexametasona em pacientes graves e impacto em mortalidade e, em 22 de junho de 2020, foi divulgada uma versão *pre print* da publicação (10).

Um total de 2104 pacientes foram randomizados para receber 6 mg de dexametasona uma vez por dia (por via oral ou endovenosa) por até dez dias (ou antes se o paciente recebesse alta) e foram comparados com 4321 pacientes randomizados apenas para os cuidados habituais. Nesta população estudada, 454 (21,6%) alocados no grupo da dexametasona e 1065 (24,6%) pacientes do grupo de cuidados habituais morreram em 28 dias (RR ajustado pela idade foi de 0,83; IC 95% 0,74-0,92;  $p < 0,001$ ). A proporção absoluta de redução da taxa de mortalidade variou significativamente dependendo do nível de suporte

respiratório. Em pacientes com ventilação mecânica a taxa de mortalidade foi de 29% vs. 40,7%, RR 0,65 (IC 95% 0,51-0,82;  $p < 0,001$ ); entre os que receberam apenas oxigenioterapia foi de 21% vs. 25%, RR 0,80 (IC 95% 0,70-0,92;  $p=0,002$ ); mas, entre aqueles que não receberam suporte respiratório, não houve diferença (17% vs. 13,2% ; IC 95% 0,93-1,61;  $p = 0,14$ ).<sup>(10)</sup>

Apesar da relevância dos achados, é importante destacar que o estudo não teve um grupo controle placebo, não é duplo cego e na versão preliminar da publicação não deixa descrito quais foram os cuidados habituais do grupo comparador. Ainda foram incluídos na análise 1170 pacientes que não tinham um RT-PCR positivo para SARS-CoV-2. Também, importante considerar que, em cenários onde a mortalidade for menor para pacientes em ventilação mecânica ou uso de oxigenioterapia, talvez esses achados não possam ser generalizados. Aguarda-se a publicação final e os comentários.

- Interferon

Interferon (INF) são uma família de polipeptídeos endógenos produzidos primariamente por células do sistema imune em resposta a uma variedade de estímulos celulares ou virais potencialmente ameaçadores. Uma vez produzidos, ligam-se à superfície da célula ativando fatores de transcrição citoplasmáticos que são transportados ao núcleo e ligam-se a regiões de genes promotores, que regulam as atividades celulares (54).

Basicamente existem dois tipos de interferon (IFN) que mediam as respostas imunes, o interferon tipo I, que inclui IFN- $\alpha$  IFN- $\beta$  e o Tipo II (IFN-  $\gamma$ ). Os IFN- $\alpha$  IFN- $\beta$  ligam-se a um receptor comum e são produzidos por leucócitos e fibroblastos. Já o IFN-  $\gamma$  por definição não é só um interferon, mas também uma linfoquina, um produto exclusivo dos linfócitos. Interferons são definidos por sua atividade antiviral contra muitos vírus. O alvo do interferon é a célula e não o vírus propriamente dito. A ligação à superfície celular induz a um estado celular menos permissivo à replicação viral (55).

Estudos *in vitro* demonstraram uma redução na replicação viral do SARS e MERS-CoV com Interferon alfa e beta. Pacientes com MERS-CoV que foram tratados com uma associação ribavirina e INF- $\alpha$  tiveram melhor sobrevida,

porém não há evidência ainda para sustentar o uso para infecção por SARS-CoV-2 (24,56). Isso não diminuiu a aplicação potencial dessa terapia e os pesquisadores aguardam os resultados de estudos em andamento que avaliam a eficácia do IFN alfa 2b como parte da terapia combinada com ribavirina para COVID-19, a fim de elucidar qualquer benefício do tratamento com IFN (41,57).

Um ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado, fase II em adultos admitidos em um hospital em Hong Kong incluiu 86 pacientes no grupo que usou interferon-beta-1b, LPV/r e ribavirina e 41 pacientes no grupo LPV/r verificou que a terapia tripla foi mais eficaz em negatizar o *swab* nasofaríngeo. Nenhum paciente morreu no estudo (29).

- Imunoglobulina Humana Intravenosa

Há poucas evidências de que a Imunoglobulina Humana Intravenosa (IGIV) tenha algum benefício no tratamento da infecção pelo novo coronavírus.

Um estudo em *pre print* (58) de coorte retrospectivo multicêntrico envolveu 325 pacientes críticos com COVID-19, de 23 de dezembro de 2019 a 31 de março de 2020. Em 174 casos foram utilizados IGIV, e 151 casos não. Comparados com as características basais entre dois grupos, os resultados mostraram que os pacientes do grupo IGIV apresentaram escores de gravidade maiores, além de altos níveis plasmáticos de IL-6 e lactato, menor contagem de linfócitos e índice de oxigenação (todos  $p < 0,05$ ). Não houve impacto em mortalidade geral de 28 e 60 dias. A internação hospitalar e a duração total da doença foram maiores no grupo IGIV ( $p < 0,001$ ). Os fatores de risco foram classificações clínicas (OR 0,126; IC 95% 0,039-0,413;  $p = 0,001$ ) e uso de IGIV (OR 0,252; IC 95% 0,107-0,591;  $p = 0,002$ ) com o modelo de riscos proporcionais COX. A análise de subgrupos mostrou que apenas em pacientes com tipo crítico, a IGIV poderia reduzir significativamente a mortalidade em 28 dias, diminuir a resposta inflamatória e melhorar algumas funções orgânicas (todos  $p < 0,05$ ); e a aplicação da IGIV no estágio inicial (admissão  $\leq 7$  dias) com dose alta ( $>15$  g/dia) mostrou redução significativa da mortalidade em 60 dias nos pacientes do tipo crítico (39).

## **Soro de Convalescentes e Anticorpos Monoclonais**

- Soro de convalescentes (Tabela 2)

Existem evidências de que soro de convalescentes de pacientes que tenham se recuperado de infecções virais poderiam ser usados como uma opção terapêutica sem ocorrência de sérios eventos adversos. O mecanismo proposto de benefício é a transferência de imunidade passiva em um esforço para restaurar o sistema imunológico durante doenças críticas e neutralizar o vírus para suprimir a viremia. Esta modalidade de tratamento já foi utilizada em situações relacionadas à SARS, Ebola e H1N1 com resultados diversos (60).

Em uma revisão retrospectiva com dados preliminares de pacientes com SARS tratados com soro de convalescentes foi identificada uma resposta favorável naqueles que deterioraram a despeito de ribavirina e alta dose de corticosteroides comparado àqueles que continuaram apenas com alta dose de corticosteroides (61).

Em uma série de 5 casos de pacientes críticos que receberam metilprednisolona, antivirais (LPV/r, favipiravir, darunavir) e interferon alfa 1b e que receberam transfusão de soro de convalescentes houve melhora da temperatura corporal, do escore de gravidade e carga viral (62).

Outras três séries de casos relatam melhora clínica dos pacientes após a transfusão do soro de convalescentes em pacientes que receberam ou não outras terapias (antivirais, corticosteroides) (63–65).

Em um estudo retrospectivo, observacional que coletou dados de 21 pacientes que necessitaram de internação em terapia intensiva e receberam (6 pacientes) ou não (15 pacientes) soro de convalescentes, apesar de mostrar tempo menor de duração dos sintomas de doença nos pacientes que receberam transfusão, não houve diferença significativa em relação ao grupo controle na mortalidade e no tempo de excreção viral (21).

Li e colaboradores realizaram um estudo clínico randomizado, aberto, multicêntrico em sete centros médicos em Wuhan, no qual foram incluídos 101 pacientes, sendo 52 no grupo para uso de soro de convalescentes e 51 pacientes recebendo tratamento padrão (que envolvia medicamentos antivirais, antimicrobianos, corticoides, imunoglobulina humana e outros medicamentos

sintomáticos. O tratamento com plasma convalescente foi associado a uma taxa de negatificação da PCR viral após 72 horas em 87,2% do grupo de plasma convalescente vs 37,5% do grupo controle (OR 11,39; IC 95% 3,91-33,18;  $p < 0,001$ ). Entre os pacientes com COVID-19 grave ou com risco de vida, terapêutica com soro de convalescentes adicionada ao tratamento padrão, em comparação com o tratamento padrão isolado, não resultou em melhora estatisticamente significativa (66).

- Tocilizumabe

Pacientes críticos com COVID-19 apresentam níveis aumentados de citocinas, incluindo IL-6 e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). A IL-6 pode ser um fator-chave da robusta resposta inflamatória nos pulmões de pacientes de UTI (Unidade de Terapia Intensiva) com COVID-19 (67).

Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal contra a interleucina 6 (IL-6) que tem sido avaliado como uma terapia alternativa para o tratamento de pacientes com apresentações graves da COVID-19 (7).

Um estudo retrospectivo com 15 pacientes infectados pela COVID-19 em Wuhan que usaram tocilizumabe em combinação (8 pacientes) ou não (7 pacientes) com corticosteroides mostrou redução no nível de IL-6 em 10 pacientes. Nos pacientes que falharam ao uso de tocilizumabe foi observado um aumento importante nos níveis de IL-6 (7).

Em um trabalho descritivo com 21 pacientes, 75% tiveram melhora da ventilação e todos tiveram alta (68).

Em um estudo prospectivo italiano, 100 casos consecutivos admitidos com pneumonia confirmada por COVID-19 e desconforto respiratório agudo necessitando de suporte ventilatório foram identificados para a administração de tocilizumabe. A medicação foi administrada na dose de 8mg/kg em duas infusões separadas por 12 horas. Uma terceira infusão foi opcional baseado na resposta clínica. A análise após 10 dias mostrou que a condição respiratória melhorou em 77 (77%), dos quais 61 mostraram uma melhora significativa nas opacidades bilaterais na radiografia de tórax e 15 receberam alta do hospital. A condição respiratória piorou em 23 pacientes, dos quais 20 (20%) morreram (8).

Um estudo americano avaliou a eficácia e a segurança do uso de tocilizumabe em uma coorte de 154 pacientes com COVID-19 que utilizaram ventilação mecânica, dos quais 78 receberam tocilizumabe e 76 não. A dose padrão de tocilizumabe foi de 8 mg/kg (máximo 800 mg) x 1; doses adicionais foram desencorajadas. O desfecho primário foi a probabilidade de sobrevivência pós-intubação; os desfechos secundários incluíram superinfecções. O seguimento mediano foi de 47 dias (28-67 dias). Os pacientes tratados com tocilizumabe eram mais jovens (média de 55 vs. 60 anos), menos propensos a ter doença pulmonar crônica (10% vs. 28%), e tinham menores valores de d-dímero no momento da intubação (mediana 2,4 vs. 6,5 mg/dL). Tocilizumabe foi associado com uma redução de 45% no risco de morte [razão de risco 0,55 (IC95% 0,33-0,90)]. Embora o tocilizumabe tenha sido associado a uma proporção aumentada de pacientes com superinfecções (54% vs. 26%;  $p < 0,001$ ), não houve diferença na taxa de letalidade por 28 dias entre pacientes tratados com tocilizumabe com versus sem superinfecção [22% vs. 15%;  $p = 0,42$ ]. *Staphylococcus aureus* foi responsável por mais de 50% de pneumonia bacteriana.(9)

Embora a inibição da IL-6 tenha recebido atenção significativa, questões importantes permanecem em relação à quando o tocilizumabe pode ser usado para prevenir a síndrome de liberação de citocinas que ocorrem nos pacientes com COVID-19, e à identificação de características que tornem os pacientes elegíveis a responder melhor à esta medicação, bem como as considerações em relação à combinação com corticosteroides ou outros inibidores de citoquinas (69).

- Siltuximabe

Estudo observacional com 30 pacientes graves em suporte ventilatório demonstrou taxa de mortalidade em 30 dias estatisticamente significante menor naqueles tratados com siltuximabe comparativamente a 188 pacientes com tratamento de suporte clínico (HR 0,462; IC 95% 0,221-0,965);  $p = 0,0399$ ). Entretanto, requer validação com ensaios clínicos randomizados. (70)

- Anti JAK (Tabela 2)

COVID-19 tem como uma de suas complicações a resposta inflamatória exacerbada com produção maciça de citocinas e interleucinas. Inibidores de Janus Kinase (anti-JAK) são drogas que visam atuar na liberação de interleucina-6 (IL6) e outras citocinas com sinalização JAK dependentes e são vistas como possíveis opções terapêuticas para o tratamento em doentes graves.

O único estudo publicado até o momento com baricitinib é aberto, prospectivo, não randomizado, com grupo controle retrospectivo. Avaliou número pequeno de doentes (n=12) que apresentavam doença leve/moderada. A droga foi prescrita complementando o tratamento padrão realizado na unidade (lopinavir/ritonavir). Foi observado melhora dos sintomas respiratórios, febre, PCR e MEWS no grupo da terapia combinada com baricitinib, assim como maior número de altas hospitalares após 14 dias (58% vs 8%). Houve maior necessidade de UTI no grupo controle (33% vs 0%). Não foram documentados efeitos adversos importantes (71).

### **Outros**

- Cloroquina e Hidroxicloroquina (Tabela 2)

O potencial efeito antiviral da cloroquina é conhecido para uma grande variedade de vírus incluindo o SARS-CoV. Os análogos da cloroquina são bases fracas que, em sua forma não protonada, penetram e concentram-se em organelas intracelulares ácidas, como endossomos e lisossomos. Uma vez presentes intracelularmente, os análogos da cloroquina tornam-se protonados e aumentam o pH intravesicular. Alterações do pH mediadas por cloroquina podem resultar em inibição precoce da replicação viral por interferência com entrada viral mediada por endossomas ou transporte tardio do vírus envolvido (24,72).

Este mecanismo se traduz no papel potencial dos análogos da cloroquina no tratamento de COVID-19, e parece interferir na glicosilação terminal da expressão do receptor ACE2, o que impede a ligação ao receptor SARS-CoV-2

e a subsequente disseminação da infecção. Há evidências de que a cloroquina tem efeito *in vitro* contra o COVID-19 (73,74).

Estudos clínicos e séries de casos demonstraram que a hidroxicloroquina tem um efeito semelhante, diminuindo a carga viral (75). Alguns estudos sugerem benefício quando utilizada associada a outros medicamentos, como a azitromicina (76). Porém, é necessário cautela quando utilizada nesta associação, pelo risco de prolongamento do intervalo QT (4).

Recente publicação avaliou a análise de registro multinacional do uso de hidroxicloroquina ou cloroquina com ou sem macrolídeo para tratamento de COVID-19, com dados de 671 hospitais em seis continentes. De um total de 96.032 pacientes, 14.888 pacientes estavam nos grupos de tratamento e 81.144 pacientes estavam no grupo controle, sendo que 10.698 (11,1%) pacientes morreram no hospital. No entanto, após um curto período da publicação, foi emitida uma nota pelos editores do periódico, dizendo que o estudo foi retirado do processo de revisão por pares por não ser possível acessar e auditar os dados originais do estudo, o que causa preocupação com relação à veracidade dos dados (77).

Outro estudo observacional americano avaliou 1.376 pacientes, sendo 811 tratados com hidroxicloroquina na dose de 600 mg duas vezes ao dia no 1º dia e 400 mg duas vezes ao dia em média por cinco dias. Não houve diferença na necessidade de ventilação mecânica ou morte (desfechos do estudo), mas é digno de nota que os pacientes que fizeram uso da medicação tinham maior gravidade no quadro clínico (definida como  $PaO_2/FiO_2$  – média 360 (248-431) x 223 (160-303) (78).

Um estudo de coorte, sem grupo controle, realizado em Marselha, França com 1061 pacientes, sugeriu benefício com o uso precoce de hidroxicloroquina e azitromicina. Entretanto, a representatividade da amostra (composta principalmente por mulheres, jovens, sem comorbidades) e a ausência de controle satisfatório não permitem fazer esta conclusão (79). Foi então realizado um outro estudo retrospectivo e com grupo controle, com 3.737 pacientes, sendo 3.119 (83,5%) tratados com hidroxicloroquina e azitromicina (200 mg de hidroxicloroquina oral, três vezes ao dia por dez dias e 500 mg de azitromicina oral no dia 1, seguidos por 250 mg por dia pelos próximos quatro dias, respectivamente) por pelo menos três dias e 618 (16,5%) pacientes tratados com

outro regime. De acordo com a análise realizada o tratamento com HCQ-AZ foi associado a uma diminuição do risco de transferência para UTI ou morte (razão de risco (HR 0,18; IC 95% 0,11–0,27), diminuição do risco de hospitalização  $\geq$  10 dias (HR 0,38; IC95% 0,27–0,54) e menor duração da excreção viral (tempo para PCR negativo; HR 1,29; IC95% 1,17-1,42). O prolongamento do intervalo QTc ( $>$  60 ms) foi observado em 25 pacientes (0,67%), levando à interrupção do tratamento em 12 casos, incluindo 3 casos com intervalo QTc  $>$  500 ms. Não foram observados casos de torsade *de pointe* ou morte súbita.(80) No entanto, a heterogeneidade da população dos dois grupos, a representatividade das amostras e o desenho do estudo podem comprometer as conclusões dos autores. São necessários estudos clínicos randomizados para a avaliação desta intervenção medicamentosa.

Um estudo clínico randomizado com grupo controle, denominado *RECOVERY trial*, coordenado pela Universidade de Oxford da Inglaterra, avaliou 1.542 pacientes hospitalizados com COVID-19 no sistema britânico de saúde pública (NHS) tratados com hidroxiquina e comparou com 3.132 pacientes que receberam tratamento habitual. Não houve nenhum benefício clínico nos pacientes tratados com hidroxiquina e efeitos colaterais do seu uso foram observados (3).

Com relação à profilaxia, foi realizado um estudo randomizado, duplo cego, controlado com placebo para avaliar o uso de hidroxiquina como medicação profilática após exposição para COVID-19 em 821 pacientes em até 4 dias após a exposição. Foi utilizada dose de 800 mg no momento zero, seguida de 600 mg após 8 horas, e então 600 mg uma vez ao dia até completar cinco dias. Não foi observada diferença na incidência de doença. Maior incidência de efeitos adversos no grupo da hidroxiquina, porém sem efeitos adversos graves relatados (5).

Ainda existem diversos estudos com o uso de cloroquina e hidroxiquina em pacientes com COVID-19 em andamento. No entanto, com base nas evidências disponíveis até o momento, não foi possível confirmar um benefício de hidroxiquina ou cloroquina, quando utilizado sozinho ou com macrolídeo, nos desfechos hospitalares para o COVID-19. Cada um desses

regimes medicamentosos foi associado à diminuição da sobrevida hospitalar e ao aumento da frequência de arritmias ventriculares quando utilizado no tratamento de COVID-19.

“Solidarity” é um estudo clínico internacional organizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e parceiros, para ajudar a encontrar um tratamento eficaz para COVID-19. Este estudo inclui pacientes em vários países com objetivo identificar drogas que possam reduzir a progressão da doença ou aumentar sobrevida. Em 06 de julho de 2020, a OMS divulgou a descontinuação dos braços de hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir do estudo “Solidarity Clinical Trial for COVID-19 treatments” por observar a mínima ou nenhuma redução de mortalidade em pacientes hospitalizados comparado ao tratamento padrão. Essa decisão se aplica apenas na condução dos estudos em pacientes hospitalizados e não afeta a possibilidade de avaliação destas drogas em outros estudos como profilaxia pré ou pós-exposição para COVID-19.(6) Ainda há necessidade de se aguardar as publicações.

- Nitazoxanida

Nitazoxanida é uma 2- (acetiloxi) -N- (5-nitro-2-tiazolil) benzamida com uma indicação antiprotozoária. A nitazoxanida é metabolizada em seu metabolito ativo tizoxanida, que bloqueia seletivamente a maturação e o movimento intracelular da hemaglutinina viral pós-traducional da influenza, além de bloquear a implantação de proteínas na membrana plasmática. A nitazoxanida pode potencializar a produção de interferon do tipo 1 produzidos pela célula hospedeira, que pode potencializar a atividade antiviral através da inibição da hemaglutinina (17).

Estudos *in vitro* demonstraram que nitazoxanida inibe replicação de coronavírus canino, murino e bovino, bem como de coronavírus entérico humano através da inibição da expressão da proteína viral N. Esse mecanismo de ação chamou a atenção para considerar esta droga em estudos com infecção por MERS-CoV e, acredita-se que a nitazoxanida possa ter atividade também contra SARS-CoV-2 (17–19).

Dados de um estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado, fase 2b/3 em clínicas de atendimento primário nos Estados Unidos com 624 pacientes

incluídos mostrou que o tratamento com nitazoxanida 600 mg duas vezes ao dia por 5 dias foi associado com redução do tempo de sintomas em participantes com influenza não complicada (81).

Já outro estudo conduzido por Gamiño-Arroyo no México entre 2014 e 2017, duplo cego, randomizado, placebo controlado com 257 participantes não mostrou diferença entre o grupo que usou nitazoxanida para reduzir duração da internação em pacientes internados com influenza (82).

Atualmente, sete estudos clínicos estão cadastrados na plataforma [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) para avaliar o impacto dessa droga como alternativa para tratamento das formas moderadas e graves do COVID-19 (83).

- Ivermectina

Ivermectina, aprovada como agente antiparasitário de amplo espectro, tem demonstrado ação antiviral *in vitro* contra uma série de vírus. A ação proposta de ação da ivermectina contra SARS-CoV-2 envolve a ligação deste composto no heterodímero  $IMP\alpha/\beta 1$  levando a desestabilização e prevenção da ligação da proteína viral e entrada no núcleo e resposta antiviral eficiente (84).

Um experimento com células infectadas SARS-CoV-2 *in vitro* tratadas com ivermectina mostraram redução de 93% no RNA viral em 24 horas; ainda 98% de redução do RNA associado à célula, e em 48 horas o efeito de redução da carga viral foi 5.000 vezes maior, quando comparado com grupo controle, o que resultou na efetiva perda de todo o material viral em 48 horas (15).

No entanto, as concentrações aplicadas no estudo *in vitro* representam cerca de 50 a 100 vezes o pico de concentração plasmática da droga ( $C_{max}$ ), quando administrada na dose usual 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (14mg in a 70kg adulto), chamando a atenção para a necessidade primária de estudos de Fase 1 antes de se indicar uso em doses acima daquelas aprovadas (85), bem como a necessidade de estudos clínicos para verificar os possíveis benefícios na sua utilização no tratamento da COVID-19 (16). No momento, vários estudos utilizando ivermectina com ou sem combinações para o tratamento da COVID-19 estão em andamento de acordo com os registros do [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov).

Em 10 de julho de 2020 a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) publicou uma nota alertando e esclarecendo que não existem até o momento

estudos conclusivos que comprovem o uso desse medicamento para o tratamento da COVID-19 e que as indicações não previstas em bula são de escolha e responsabilidade do prescritor (20).

- Anticoagulante (Tabela 2)

Pacientes críticos, de forma geral, representam alto risco para tromboembolismo venoso (TEV) por uma conjunção entre fatores de risco do hospedeiro (idade, imobilização, obesidade, sepse, falências respiratória e cardíaca) e fatores da UTI, como sedação, imobilização, vasopressores, cateteres venosos centrais.

Na COVID-19, coagulopatia parece ser frequente em pacientes que evoluem para óbito, sendo a elevação do D-dímero considerado um importante marcador deste estado de hipercoagulabilidade. Ainda, pacientes hospitalizados, com fatores de risco para TEV, com COVID-19 grave cursam com maior risco para complicações da coagulopatia associada, considerando-se o dano endotelial, a trombose e oclusão microvascular, e mecanismos autoimunes envolvidos na imunopatogênese dessa infecção por SARS-CoV-2, diferente da coagulação intravascular disseminada (CIVD) que ocorre nos quadros de sepse, os quais cursam com trombocitopenia (22,86–88). Acompanhamento de marcadores laboratoriais relacionados à hemostasia no monitoramento da COVID-19 são recomendados (89).

Baseado no modelo de relação imunotrombótica, o bloqueio da trombina pela heparina pode reduzir a resposta inflamatória. Assim, uma das propriedades da heparina é sua função anti-inflamatória por meio da ligação às citocinas, inibição da quimiotaxia dos neutrófilos e migração leucocitária, neutralização do fator complemento C5a e sequestro de proteínas na fase aguda (90).

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é um das complicações mais comuns na COVID-19, com elevadas concentrações plasmáticas do fator tissular e inibidor de ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), o que contribui para a coagulopatia pulmonar por meio da produção de trombina mediada pelo fator tissular e diminuição da fibrinólise mediada pelo ativador de plasminogênio broncoalveolar, através do aumento PAI-1. Nesse sentido, o tratamento com heparina pode auxiliar na mitigação da coagulopatia pulmonar. A heparina

também tem uma ação antagonista às histonas, liberadas a partir da disfunção endotelial provocada pela invasão do microrganismo patogênico, com redução do edema e lesão vascular pulmonar secundário à injúria produzida por lipopolissacarídeos (86).

Ainda, há um conceito sobre a propriedade antiviral da heparina, estudada em modelos experimentais, através da sua natureza polianiónica, ligando-se a várias proteínas e inibindo a adesão viral. Estudo *in vitro* tem demonstrado que o receptor de ligação à proteína S-1 do SARS-CoV-2 interage com a heparina, porém o benefício clínico está por ser determinado. Assim, vários são os mecanismos pelos quais a heparina pode ser benéfica para o tratamento COVID-19, a depender ainda de resultados de novos estudos clínicos, incluindo definição de dose correta da heparina de baixo peso molecular (HBPM), para as quais doses profiláticas podem ser adequadas para muitos pacientes, embora inapropriadas para pacientes com elevado índice de massa corporal (91).

Um estudo para avaliação de incidência de TEV em 81 pacientes com COVID-19, admitidos com pneumonia em UTI, demonstrou TEV em 25% e morte em 40% dentre pacientes sem trombotoprofilaxia, nos quais níveis aumentados de D-dímero  $> 1,5\mu\text{g/ml}$  foram preditivos para TEV (sensibilidade 85%; especificidade 88,5% e valor preditivo negativo 94,7%), apontando para associação entre coagulopatia com maior mortalidade na COVID-19. (92)

Em outro estudo com 184 pacientes com COVID-19 grave em três diferentes centros na Holanda, 31% desenvolveram um episódio de TEV apesar de submetidos à profilaxia farmacológica, porém com baixas doses de anticoagulantes, o que merece atenção (93).

Na prática clínica, um estudo retrospectivo com 449 pacientes COVID-19 graves, dos quais 99 (22%) receberam heparina, observou-se menor mortalidade em 28 dias nos pacientes com escore de coagulopatia induzida pela sepse, SIC  $\geq 4$ , (40,0% vs 64,2%,  $P = 0,029$ ), ou D-dímero  $> 6$ -vezes o limite superior da normalidade (32,8% vs 52,4%,  $P = 0,017$ ) (94).

A Tabela 1 resume as principais recomendações da Sociedade Internacional para Trombose e Hemostasia (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*), Sociedade Americana de Hematologia (*American Society of Haematology*), Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia (SBTH) e

Comitê de Trombose e Hemostasia da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) para profilaxia de TEV.

Tabela 1. Recomendações sobre profilaxia de TEV em pacientes com COVID-19

<b>Sociedade</b>	<b>Recomendação para profilaxia TEV</b>
<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>	Todos os pacientes, inclusive os não críticos, hospitalizados com COVID-19 devem receber dose profilática de heparina de baixo peso molecular, exceto se contraindicação (sangramento ativo e plaquetas < 25 X10 <sup>9</sup> /l)
<i>American Society of Haematology</i>	Todo paciente hospitalizado com COVID-19 deve receber tromboprofilaxia farmacológica com heparina de baixo peso ou fondaparinux (preferível para reduzir contato), exceto se risco de sangramento. Quando anticoagulantes são contraindicados ou se indisponíveis, indicada tromboprofilaxia mecânica (dispositivo para compressão pneumática).  Paciente com COVID-19 grave não deve receber anticoagulação empírica em dose terapêutica, na ausência de TEV confirmado.
Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia (SBTH) e Comitê de Trombose e Hemostasia da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH)	Todo paciente hospitalizado deve receber heparina de baixo peso molecular na dose padrão para tromboprofilaxia, ajustada para o peso corporal e função renal, exceto se contraindicações específicas.  Dose terapêutica está recomendada nos casos confirmados (trombose venosa profunda sintomática e assintomática detectada por método diagnóstico complementar; embolia pulmonar (EP) e trombose associada à cateter vascular, exceto quando contraindicado.

**Fonte:** Adaptado de (22,23)

O uso de terapia dirigida por cateter e uso de filtros para veia cava inferior deveriam ser restritos às situações mais críticas, ou embolia pulmonar recorrente a despeito da terapia anticoagulante adequada, ou contraindicação absoluta à anticoagulação. Para os casos de insuficiência coronariana aguda, terapia trombolítica com antiagregante plaquetário e anticoagulação plena deveriam ser

administrados, exceto se contraindicação. Agentes antitrombóticos parenterais, em geral, não tem maiores interações com terapias sob investigação para COVID-19 (95).

Pre Print

## Reflexão

Não prescrever um medicamento sem evidências científicas de benefício e segurança é não colocar os pacientes em risco. É seguir o princípio hipocrático de ética médica *primum non nocere* (acima de tudo, não causar dano).

Segundo Zagury-Orly e Schwartzstein, “Estamos vivendo uma crise biopsicossocial sem precedentes; os médicos devem ser a voz da razão e liderar pelo exemplo. Devemos raciocinar criticamente e refletir sobre os vieses que podem influenciar nossos processos de pensamento, avaliar criticamente as evidências para decidir como tratar os pacientes e usar observações anedóticas apenas para gerar hipóteses para ensaios que podem ser conduzidos com equilíbrio clínico. Devemos agir com rapidez, mas cuidadosamente, com cautela e razão” (96).

## Referências

1. CHEN jun, LIU Danping, LIU, Li, LIU Ping, XU Qingnian, XIA Lu, LING Yun, HUANG Dan, SONG Shuli, ZHANG Dandan, QIAN Zhiping, LI Tao, SHEN Yinzhong LH. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate covid-19. J Zhejiang Univ (Medical Sci [Internet]. 2020; Available from: <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
2. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369(April):1–11.
3. Landray M HP. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>
4. Saleh M, Gabriels J, Chang D, Kim BS, Mansoor A, Mahmood E, et al. The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;(June):496–504.
5. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;1–9.
6. WHO. Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
7. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol*. 2020;92(7):814–8.
8. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev*. 2020;(January).
9. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020;2020.05.29.20117358.
10. Peter Horby, Wei Shen Lim, Jonathan Emberson, Marion Mafham, Jennifer Bell, Louise Linsell, Natalie Staplin, Christopher Brightling, Andrew Ustianowski, Einas Elmahi, Benjamin Prudon, Christopher Green, Timothy Felton, David Chadwick, Ka MJL. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. *medRxiv* [Internet]. 2020; Available from:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1>

11. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;1–12.
12. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787–99.
13. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. 2020;2020.03.17.20037432.
14. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Eng [Internet]*. 2020;(January). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185795/>
15. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagsta KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;
16. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J Antibiot (Tokyo) [Internet]*. 2020;(December 2019). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>
17. Rossignol J. Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res [Internet]*. 2014;110:94–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25108173/>
18. Rossignol J-F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health [Internet]*. 2016;9:227–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27095301/>
19. Pepperrell T, Pilkington V, Owen A, Wang J, Hill AM. Review of safety and minimum pricing of nitazoxanide for potential treatment of COVID-19. *J virus Erad [Internet]*. 2020;6(2):52–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32405422><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7213070>
20. Brasil Agência Nacional de Vigilância Sanitária A. NOTA DE ESCLARECIMENTO SOBRE A IVERMECTINA [Internet]. 2020. Available from: [http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/nota-de-esclarecimento-sobre-a-ivermectina/219201?p\\_p\\_auth=DPwfCDmp&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp\\_p\\_auth%3DDPwfCDmp%26p\\_p\\_id%3D10](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/nota-de-esclarecimento-sobre-a-ivermectina/219201?p_p_auth=DPwfCDmp&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_p_auth%3DDPwfCDmp%26p_p_id%3D10)
21. Qing-Lei Zeng, Zu-Jiang Yu, Jian-Jun Gou, Guang-Ming Li, Shu-Huan Ma, Guo-Fan Zhang, Jiang-Hai Xu, Wan-Bao Lin, Guang-Lin Cui, Min-Min Zhang, Cheng Li, Ze-Shuai Wang, Zhi-Hao Zhang Z-SL. Effect of

- Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients. *J Infect Dis* [Internet]. 2020;222(1):38–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348485/>
22. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020;189(5):846–7.
  23. Orsi FA, De Paula E V., Santos F de O, Teruchkin MM, Campêlo DHC, Mello TT, et al. Guidance on Diagnosis, Prevention and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology, *Hem. Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;(x x):1–9.
  24. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020;40(5):416–37.
  25. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2020;19(3):149–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>
  26. Tan ELC, Ooi EE, Lin C-Y, Tan HC, Ling AE, Lim B, et al. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. *Emerg Infect Dis*. 2004 Apr;10(4):581–6.
  27. Jordan PC, Stevens SK, Deval J. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. *Antivir Chem Chemother* [Internet]. 2018;26:2040206618764483. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5890544/pdf/10.1177\\_2040206618764483.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5890544/pdf/10.1177_2040206618764483.pdf)
  28. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* [Internet]. 2020;14(1):58–60. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/ddt/14/1/14\\_2020.01012/\\_pdf/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/ddt/14/1/14_2020.01012/_pdf/-char/en)
  29. Hung IF. Lopinavir/ Ritonavir, Ribavirin and IFN-beta Combination for nCoV Treatment (NCT04276688) [Internet]. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276688>
  30. Zeng Y. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia ChiCTR200002938 [Internet]. Chinese Clinical Trial Registry. 2020. Available from: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48782>
  31. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;0(0):1–6.
  32. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir

- versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv. 2020 Apr;2020.03.17.20037432.
33. Wu R, Wang L, Kuo HCD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Reports* [Internet]. 2020; Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40495-020-00216-7.pdf>
  34. McClellan K, Perry CM. Oseltamivir: A review of its use in influenza. *Drugs*. 2001;61(2):263–83.
  35. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.
  36. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(18):1824–36.
  37. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect*. 2020 Mar;
  38. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020 Mar;
  39. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar;
  40. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.04.001>
  41. Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, Liu R, Chung TWH, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10238):1695–704. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
  42. Zhu Z, Lu Z, Xu T, Chen C, Yang G, Zha T. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect* [Internet]. 2020;(March). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445320301882>
  43. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017 Jun;9(396).
  44. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr;

45. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10236):1569–78. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
46. Blaising J, Polyak SJ, Pecheur E-I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Res.* 2014 Jul;107:84–94.
47. Jieming QU. Clinical Study of Arbidol Hydrochloride Tablets in the Treatment of Pneumonia Caused by Novel Coronavirus NCT04260594 [Internet]. *ClinicalTrials.gov*; 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04260594>
48. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* (London, England). 2020 Feb;395(10223):473–5.
49. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006 Sep;3(9):e343.
50. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Mar;197(6):757–67.
51. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020 Mar;
52. Landray PH. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19 [Internet]. *Oxford University News Release.* 2020. Available from: [https://www.recoverytrial.net/files/recovery\\_dexamethasone\\_statement\\_160620\\_final.pdf](https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_final.pdf)
53. *ClinicalTrials.gov.* Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) [Internet]. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381936>
54. Skalla K. The Interferons. *Semin Oncol Nurs* [Internet]. 1996;12(2):97–105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8727797/>
55. Giese M, Kirchner H. Interferons and Their Effects. *Oncol Res Treat* [Internet]. 1988;11(4):151–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2460811/>
56. Haagmans BL, Kuiken T, Martina BE, Fouchier RAM, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, et al. Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques. *Nat Med.* 2004 Mar;10(3):290–3.
57. Zhao JZ. Efficacy and Safety of IFN- $\alpha$ 2 $\beta$  in the Treatment of Novel Coronavirus Patients (NCT04293887) [Internet]. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04293887>

58. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020 May;92(5):479–90.
59. Ziyun Shao, Yongwen Feng, Li Zhong, Qifeng Xie, Ming Lei, Zheyang Liu C, Wang, Jingjing Ji, Huiheng, Liu, Zhengtao Gu, Zhongwei Hu6\*, Lei Su MW, Liu Z. Clinical Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy in Critical Patients with COVID-19: A Multicenter Retrospective Cohort Study Running head: medRxiv. 2020;
60. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(4):398–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113510/>
61. Soo YOY, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KKS, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Jul;10(7):676–8.
62. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020 Mar;
63. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(17):9490–6.
64. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, et al. Use of convalescent plasma therapy in two covid-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020;35(14):2–9.
65. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(1):1–14.
66. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19. *Jama*. 2020;
67. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125452/>
68. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970–5.
69. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. *J Clin Virol*. 2020;
70. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, et al. IL-6 signalling pathway inactivation with siltuximab in patients with COVID-

19 respiratory failure: an observational cohort study. medRxiv [Internet]. 2020;2020.04.01.20048561. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/06/20/2020.04.01.20048561.abstract>

71. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020;(May).
72. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis*. 2003;3(11):722–7.
73. Fantini J, Di C, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. 2020;(January).
74. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:1–10.
75. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv. 2020 Apr;
76. Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang VT. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020;(January).
77. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis (The Lancet, (S0140673620311806), (10.1016/S0140-6736(20)31180-6)). *Lancet* [Internet]. 2020;395(10240):1820. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6)
78. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;24:11–8.
79. Million M, Lagier J, Gautret P, Colson P, Fournier P, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. 2020; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920302179?via%3Dihub>
80. Lagier J-C, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101791.
81. Jason Haffizulla, Aaron Hartman, Melanie Hoppers, Harvey Resnick, Steve Samudrala, Christine Ginocchio MB. Effect of nitazoxanide in

- adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:609–18.
82. Gamiño-Arroyo AE, Guerrero ML, McCarthy S, Ramírez-Venegas A, Llamosas-Gallardo B, Galindo-Fraga A, et al. Efficacy and Safety of Nitazoxanide in Addition to Standard of Care for the Treatment of Severe Acute Respiratory Illness. *Clin Infect Dis*. 2019;69(11):1903–11.
  83. Stahlmann R, Lode H. Medication for COVID-19-an Overview of Approaches Currently Under Study. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(13):213–9.
  84. Sharun K, Dhama K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Singh BR, et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* [Internet]. 2020;19(1):23. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00368-w>
  85. Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: A report in *Antiviral Research*, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. *Antiviral Res*. 2020;178.
  86. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844–7.
  87. Bassam Atallah, Saad I Mallah WA. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother* [Internet]. 2020;1–2. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcvp/article/doi/10.1093/ehjcvp/pvaa036/5827239>
  88. Fei Zhou Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan YW, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen BC. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020;395:1054–62.
  89. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Levi M, Clark C, et al. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;(April):1–2.
  90. Connors J, States U, Levy J, States U. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;2(3):1–21.
  91. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;
  92. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421–4.
  93. F.A. Kloka, M.J.H.A. Kruij, N.J.M. van der Meerc, M.S. Arbousd DAMPJG, K.M. Kantf, F.H.J. Kapteina, J. van Paassend, M.A.M. Stalsa,

- M.V. Huismana HE. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–7.
94. 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 Mar;
  95. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950–73.
  96. Ivry Zagury-Orly RMS. Covid-19 — A Reminder to Reason. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1–2. Available from: [nejm.org](http://nejm.org)
  97. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;2327–36.
  98. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Chest* [Internet]. 2020;(March). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32243945/>
  99. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(16):1582–9.
  100. Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020;0–1.
  101. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J Mol Cell Biol.* 2020 Apr;
  102. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw open.* 2020;3(4):e208857.
  103. Philippe Gautreta, Jean-Christophe Lagiera, Philippe Parolaa, Van Thuan Hoanga, Line Meddeba, Morgane Mailhea, Barbara Doudiera, Johan Courjone, Valérie Giordanengoh V, Esteves Vieiraa, Hervé Tissot Duponta, Stéphane Honoréi, Philippe Colsona E, Chabrièrea, Bernard La Scolaa, Jean-Marc Rolaina, Philippe Brouquia DR. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;
  104. J.M. Molinaa, C. Delaugerreb, J. Le Goffb, D Mela-Limaa, B. Ponscarmea, D. Goldwirte, L. Castro N de. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Médecine Mal Infect.* 2020;(50):382–7.

105. Yu B, Wang DW, Li C. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. medRxiv. 2020;2020.04.27.20073379.
106. Piva S, Filippini M, Turla F, Cattaneo S, Margola A, Fulviis S De, et al. Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy. *J Crit Care*. 2020;(58):29–33.
107. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020;0–3.
108. Chang D, Saleh M, Gabriels J, Ismail H, Goldner B, Willner J, et al. Inpatient Use of Ambulatory Telemetry Monitors for COVID-19 Patients Treated With Hydroxychloroquine and/or Azithromycin. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020;75(23):2992–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.032>
109. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated with Use of Hydroxychloroquine with or without Concomitant Azithromycin among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;1–6.
110. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: Observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020;369:1–8.

## Anexo

Tabela 2. Resumo dos estudos clínicos disponíveis até o momento sobre medicamentos avaliados para o tratamento de COVID-19.

Tratamento	Referência	País	Desenho/Intervenção	Amostra	Desfecho Primário	Resultados
<b>Inibidores de Janus Kinase (anti-JAK)</b>						
<b>Baricitinib</b>	Cantini F et al. Journal of Infection, 2020 (71)	Itália	Ensaio prospectivo, não randomizado. Baricitinib 4 mg/dia + LPV/r 400mg 12/12 h. Controle retrospectivo LPV/r 400mg 12/12 h.	12 pacientes baricitinib + LPV/r <b>vs</b> 12 pacientes LPV/r Doença leve/moderada	Tempo para melhora dos sintomas clínicos Parâmetros laboratoriais Efeitos adversos	Melhora dos sintomas respiratórios no grupo do baricitinib, febre, PCR e MEWS. Maior número de altas hospitalares após 14 dias com o baricitinib (58% vs 8%) Maior necessidade de UTI no grupo controle (33% vs 0%)
<b>Imunomoduladores</b>						
<b>Corticosteroides (dexametasona)</b>	Horby PW, et. al. medRxiv. 2020 (10)	Inglaterra	Ensaio clínico randomizado, controlado, aberto, adaptativo Comparou dexametasona 6mg 1 x ao dia por até 10 dias <b>vs</b> Terapia usual	2.104 pacientes no grupo dexametasona (1.702pacientes com rt-PCR positivo, 213 com resultado negativo e 189 com resultado pendente) <b>vs</b> 4.321 pacientes no grupo da terapia habitual (3.553 com rt-PCR positivo, 397 com resultado negativo e 371 com resultado pendente)	Mortalidade em 28 dias	Óbito em 28 dias: 454 (21,6%) no grupo da dexametasona <b>vs</b> 1.064 (24,6%) no grupo da terapia habitual (RR 0,83; IC95% 0,74-0,92; p<0.001. Em pacientes necessitando de ventilação mecânica redução da mortalidade de 40,7% para 29,0%, RR 0,65; IC95% 0,51-0,82; p<0,001. Em pacientes recebendo terapia com oxigênio não invasiva reduziu de 25% para 21,5%, RR 0,80; IC95% 0,70 – 0,92; p=0,002. Não reduziu mortalidade em pacientes não recebendo terapia com oxigênio.

**Antivirais – Inibidores de Protease**

<b>Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)</b>	Deng L et al. Journal of Infection 2020 (37)	China	Coorte retrospectiva LPV/r 400/100 mg de 12/12 h + Arbidol 200mg de 8/8 h <b>vs</b> LPV/r 400/100 mg de 12/12 h	33 pacientes Grupo terapia combinada usou menos corticóide (1/6,2%) <b>vs</b> grupo monoterapia (7/41,2%)	Clareamento do vírus Melhora/piora da PNM viral no D7 de tratamento	PCR nasofaringe negativo no D7 em (12/75%) no grupo terapia combinada e 6/35% na monoterapia.  No D14 15/94% do grupo terapia combinada contra 9/53% na monoterapia tiveram PCR negativo.  TC de tórax melhor em 11/69% na terapia combinada e 5/29% na monoterapia no D7 de tratamento.
<b>Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)</b>	Cao B et al. New England Journal of Medicine, 2020 (12)	China	Ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado e aberto	199 pacientes Grupo terapia padrão <b>vs</b> LPV/r 400/100 mg de 12/12 h	Tempo de melhora clínica <i>Status</i> clínico (escala) no D7, D14 Mortalidade no D21 Duração da ventilação mecânica Duração da hospitalização Tempo tratamento/morte	Sem diferença nos desfechos estudados
<b>Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)</b>	Li, Y et al, MED 2020(40)	China	Ensaio clínico prospectivo, randomizado (2:2:1), controlado.	86 pacientes com doença leve/moderada. 34 LPV-R <b>vs</b> 35 Arbidol <b>vs</b> 17 sem medicação	Negativação da carga viral em secreção respiratória	Nenhuma das medicações diminuiu a negativação da carga viral. Também não houve ação em sintomas, melhora radiológica. Efeitos adversos nos grupos com medicamentos.
<b>Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) Vs Umifenovir (Arbidol)</b>	Zhu Zhen et al. Journal of Infection, 2020 (42)	China	Coorte retrospectiva LPV/r 400mg/100mg 12/12 h, 7d <b>vs</b> Umifenovir 0,2 g, 8/8 h	50 pacientes 34 LPV/r <b>vs</b> 16 Umifenovir Sem doença grave	Negativação da carga viral em 7 dias. Efeitos adversos.	Negativação da carga viral em cerca de 50% do grupo Umifenovir e cerca de 23% do grupo LPV/r Sem avaliação clínica.
<b>Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)</b>	Hung IF, et al. Lancet, 2020 (41)	China	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo,	86 pacientes terapia combinada	Negativação da carga viral, tempo de melhora	Terapia combinada teve o tempo médio de

			aberto, randomizado, fase II LPV/r 400mg/100mg, 12/12 h + Ribavirina 400mg 12/12 h + Interferon 8mU em dias alternados 14 d <b>vs</b> LPV/r 400mg/100mg, 12/12 h, 14 d	<b>vs</b> 41 monoterapia LPV/r Doença leve	dos sintomas, duração da internação, mortalidade em 30 d	negativação da carga viral menor (7x12 d).
<b>Antivirais – Análogos Nucleotídeos</b>						
<b>Remdesivir</b>	Grein J et al. New England Journal of Medicine, 2020 (97)	EUA	Coorte de pacientes graves COVID-19, baseado no uso compassivo de Remdesivir 200mg no dia 1 + 100mg/dia por 9 dias.	Pacientes COVID-19 confirmado com RT-PCR e um dos seguintes critérios: SatO2≤94% ar ambiente ou necessidade suplemento O2 Período de 25/jan a 07/março/2020	Seguimento em 28 dias, ou até alta ou óbito. Parâmetros: Progressão da necessidade de suporte oxigênio. Eventos adversos Proporção de melhora clínica Alta ou óbito	Total de 53 pacientes analisados: 68% melhora suporte respiratório 57% pacientes sob VM foram extubados 47% (25/53) obtiveram alta até o último seguimento 84% obtiveram melhora clínica até o D28 de acompanhamento; menor nos pacientes com VM e idosos (≥ 70 anos 13% (7/53) morreram: 6/34 (18%) com VM X 1/19 (5%) sem ventilação invasiva 60% cursaram com eventos adversos: aumento enzimas hepáticas, rash, diarreia, alteração função renal, hipotensão. 23% (12/53) apresentaram eventos adversos graves: disfunção múltipla de órgãos, choque séptico, hipotensão, IRA, principalmente se sob VM

<b>Remdesivir</b>	Wang Y, et al. Lancet 2020 (45)	China	Estudo randomizado 2:1 (Remdesivir <b>vs</b> placebo), multicêntrico, duplo-cego. Remdesivir: 200mg no primeiro dia + 100mg/dia até o 2º.-10º. Dia <b>vs</b> Mesmo volume infusão de placebo	237 pacientes >18 anos, com COVID-19 confirmado por RT-PCR + Pneumonia por imagem de tórax + SatO <sub>2</sub> ≤94% ou PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <300 + <12 dias de sintomas.	Tempo para melhora clínica após 28 dias da randomização (escala NEWS)	Tempo para melhora clínica: sem diferença entre os grupos. 21 dias no grupo Remdesivir <b>vs</b> 23 dias no grupo placebo HR 1,23 [IC95%: 0,87–1,75]; Mortalidade em 28 dias: 14% no grupo Remdesivir <b>vs</b> 13% no grupo placebo [IC95%: 8,1 - 10,3]
<b>Remdesivir</b>	Beigel JH et al. New England Journal of Medicine, 2020 (11)	Estados Unidos (45 sites), Dinamarca (8), Reino Unido (5), Grecia (4), Alemanha (3), Coréia do Sul (2), Mexico (2), Espanha (2), Japão (1), Singapura (1)	Estudo randomizado 1:1 (Remdesivir <b>vs</b> placebo), multicêntrico, duplo-cego. Remdesivir: 200mg no primeiro dia + 100mg/dia até o 2º.-10º dia (até alta ou óbito) <b>vs</b> Mesmo volume de infusão placebo	1063 pacientes randomizados internados com diagnóstico comprovado de COVID-19 por RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 e infiltrado pulmonar no exame de imagem ou SatO <sub>2</sub> ≤94%em ar ambiente ou necessidade de oxigênio suplementar ou ventilação mecânica. Doença moderada e grave	Tempo até melhora clínica, definida como o primeiro dia, dentre os 28 de seguimento, no qual o paciente alcança categoria 1-3 da escala ordinal (1- não hospitalizado e sem oxigênio suplementar; 2- não hospitalizado, mas com oxigênio suplementar e limitação de atividade; 3- hospitalizado, embora sem necessidade de oxigênio suplementar ou cuidados médicos).	Tempo até melhora clínica: 11 dias no grupo Remdesivir <b>vs</b> 15 dias no grupo placebo (1,32; IC95% 1,12 -1,55; P<0.001) O resultado foi significativo tanto no subgrupo que iniciou o Remdesivir nos primeiros 10 dias de sintomas quanto no grupo que iniciou a droga após 10 dias de sintomas. Mortalidade: 7,1% no grupo Remdesivir <b>vs</b> 11,9% no grupo placebo (0,70; IC95% 0,47 – 1,04)
<b>Favipiravir vs Umifenovir (Arbidol®)</b>	Chen C, et al. medRxiv, 2020 (32)	China	Ensaio clínico randomizado 1:1, aberto, multicêntrico Favipiravir:1600mg, 2x/dia no 1º. dia e 600mg 2x/dia a partir do 2º. Dia <b>vs</b> Arbidol: 200mg 3 vezes por dia, por 7-10 dias	240 pacientes (120 em cada grupo)	Recuperação clínica (febre, frequência respiratória, saturação de oxigênio, e tosse) no D7 e ao final do tratamento	Recuperação com 7 dias de tratamento: 61,21% com favipiravir <b>vs</b> 51,67% com umifenovir (p=0,01396). No grupo de pacientes não críticos, 71,43% com favipiravir <b>vs</b> 55,86% com umifenovir (p=0,0199). Duração da febre/tosse: 4/8 dias no favipiravir <b>vs</b>

						7/10 dias no umifenovir (p<0,0001)
<b>Favipiravir</b>	Cai Q, et al. Engineering 2020 (14)	China	Estudo aberto, não randomizado, controlado Favipiravir 1600 mg 12/12 h no D1 e 600 mg 12/12 h no restante (14d) <b>vs</b> Lopinavir/ritonavir 400/100mg 12/12 h por 14 d. Ambos receberam IFN- $\alpha$ 1b 5 milhões U 12/12 h por inalação	35 pacientes favipiravir 45 lopinavir/ritonavir	Negativação da carga viral, melhora da imagem tomográfica e efeitos adversos	Negativação mais rápida da carga viral no braço do favipiravir 4 dias (IQR 2,5-9) <b>vs</b> 11 (IQR 8-13). Melhora radiológica mais frequente no braço do favipiravir 91,43% <b>vs</b> 62,22% Menos reações adversas no braço do favipiravir
<b>Anticorpos monoclonais</b>						
<b>Soro de convalescentes</b>	Zhang B et al. CHEST 2020 (98)	China	Série de casos	4 pacientes	Não há desfecho, pois é série de casos. Os 4 pacientes tratados eram graves e não apresentavam resposta a outros tratamentos. Todos receberam outras terapias como LPV/r, umefenovir, interferon alfa 2b inalatório, ribavirina, oseltamivir	Os 4 pacientes apresentaram melhora clínica após o uso do plasma. Três pacientes receberam alta hospitalar e 1 foi transferido para UTI não COVID para continuar diálise
<b>Soro de convalescentes</b>	Shen C et al. JAMA, 2020 (99)	China	Série de casos	5 pacientes Todos receberam antivirais e metil prednisolona	Não há desfecho, pois é série de casos. Os 5 pacientes tratados eram graves e não apresentavam resposta a outros tratamentos.	Os 5 pacientes apresentaram melhora clínica após receberem a transfusão (melhora da febre, melhora da relação PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) e melhora radiológica. Também foi observada queda na carga viral do SARS-CoV-2
<b>Soro de convalescentes</b>	Zeng Qing-Lei et al. The Journal of Infectious Diseases, 2020 (21)	China	Estudo observacional retrospectivo	6 pacientes no grupo que recebeu soro e 15 pacientes no grupo controle	Não houve diferença significativa na mortalidade e no tempo de <i>shedding</i> viral entre os dois grupos. Tempo total de duração dos sintomas foi inferior no grupo que recebeu soro (p=0,029)	5 dos 6 pacientes que receberam o soro evoluíram a óbito (no grupo controle, 14 do total de 15 pacientes faleceram). Apesar da elevada mortalidade, todos os pacientes que receberam o soro não

						tinham mais partículas virais detectáveis após o 3º. dia da transfusão.
<b>Soro de convalescentes</b>	Kai Duan et al. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2020 (63)	China	Série de casos	10 pacientes	Não há desfecho, pois é série de casos. Os 10 pacientes apresentaram melhora nos sintomas e melhora nas alterações da TC tórax após receberem o tratamento. 7 pacientes apresentaram melhora da linfopenia.	5 pacientes apresentaram aumento no título de anticorpos contra o SARS-CoV-2 e 7 passaram a ter viremia indetectável após o tratamento.
<b>Soro de convalescentes</b>	Ahn JY et al. Journal of Korean Medical Science, 2020 (64)	Coréia do Sul	Série de casos	2 pacientes	Ambos os pacientes apresentaram melhora clínica após receberem a transfusão.	Houve queda da viremia após a administração do soro.
<b>Soro de convalescentes</b>	Ye M et al. Journal of Medical Virology, 2020 (100)	China	Série de casos	6 pacientes	Não há desfecho, pois é série de casos. 5 dos 6 pacientes apresentaram melhora clínica após a transfusão.	Verificada melhora radiológica em 5 dos 6 pacientes.
<b>Soro de convalescentes</b>	Li L et al. JAMA, 2020 (66)	China	Estudo Clínico, randomizado, aberto, multicêntrico	101 pacientes: 52 receberam plasma; 51 receberam terapia padrão	Tempo para melhora clínica em 28 dias, definido como paciente que recebeu alta com vida ou redução de 2 pontos em uma doença de 6 pontos escala de gravidade (variando de 1 [alta] a 6 [óbito])	A melhora clínica ocorreu em 51,9% (27/52) do grupo de soro <b>vs</b> 43,1% (22/51) no grupo controle (diferença, 8,8% [IC 95% -10,4% a 28,0%]; taxa de risco [HR], 1,40 [IC 95%, 0,79-2,49]; P = 0,26). Pacientes com COVID-19 grave ou com risco de vida, terapêutica com soro, em comparação com o padrão tratamento isolado, não resultou em melhora estatisticamente significativa.
<b>Tocilizumabe</b>	Xu X, et al. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United	China	Série de casos Doença grave	21 pacientes: 18 receberam uma dose de Tocilizumabe e 2 receberam 2 doses	Descritivo	Todos os pacientes tiveram normalização da curva térmica no dia

	States of America, 2020 (68)			no intervalo de 12 horas.		seguinte à administração. 15 pacientes (75%) tiveram redução da necessidade de suporte ventilatório/oxigenioterapia nos 5 dias após a administração. Todos os pacientes foram de alta.
<b>Tocilizumabe</b>	Toniati P, et al. Autoimmunity Reviews, 2020 (8)	Itália	Série de casos prospectiva Tocilizumab 8mg/Kg 12/12 horas (duas doses) Terceira dose opcional	100 pacientes Pneumonia confirmada por COVID-19 e SRAG, necessitando de suporte ventilatório	Descritivo Situação após 10 dias	77% teve melhora da condição respiratória, dos quais 61 mostraram melhora das opacidades no Rx e 15 foram de alta. Condição respiratória piorou em 23 pacientes, dos quais 20 faleceram.
<b>Tocilizumabe</b>	Somers EC, et al. MedRxiv, 2020 (9)	EUA	Observacional, caso-controle em pacientes submetidos à ventilação mecânica tocilizumabe 8mg/kg (máx 800 mg) x1 dose <b>vs</b> Controle	154 pacientes Sendo 78 receberam tocilizumabe <b>vs</b> 76 não receberam	Probabilidade de sobrevivência pós intubação Infecção secundária	Redução de 45% no risco de morte [razão de risco 0,55 (IC95% 0,33, 0,90)]. Mais pacientes com superinfecções no grupo tocilizumabe (54% vs. 26%; p<0,001), não houve diferença na taxa de letalidade por 28 dias entre pacientes tratados com tocilizumabe com <b>versus</b> sem superinfecção [22% vs. 15%; p=0,42].
<b>Antimaláricos</b>						
<b>Cloroquina (CQ) vs LPV/r</b>	Huang M et al. Journal of Molecular Cell Biology, 2020 (101)	China	Grupo CQ 500mg 2x/dia por 10 dias <b>vs</b> Grupo LPV/r (400mg/100mg 2x/dia por 10 dias)	22 pacientes Forma moderada Forma Grave (dispneia e hipoxemia)	Clareamento do vírus TC de tórax Tempo de hospitalização	Clareamento do vírus mais rápido grupo CQ D9 PCR (-) Grupo CQ 6 (60%) Grupo LPV/r 3 (25%) Grupo CQ: D14 Melhora TC (RR 2,21- IC 0.81- 6.67) Alta hospitalar grupo CQ 100% e LPV/r 50%

<b>Cloroquina (CQ)</b>	Borba MGS. JAMA Net Work Open, 2020 (102)	Brasil	Estudo randomizado Critério de inclusão Doença grave COVID-19 Dose alta de CQ (600mg 2x/dia por 10 dias) <b>vs</b> Dose baixa de CQ (450 mg 2x/dia 1 dia e depois 450mg/dia por 4 dias)	81 pacientes incluídos Dose alta N=41 <b>vs</b> Dose baixa N=40	Redução da letalidade em 50% pacientes grupo dose alta. rt-PCR D4 tratamento. Eventos adversos Prolongamento QT >500ms	rt-PCR D4 tratamento negativo só em 22% dos pacientes. Letalidade 39% grupo dose alta <b>vs</b> 15% grupo dose baixa.  Prolongamento QT 18.9% dose alta <b>vs</b> 14.1% dose
<b>Hidroxicloroquina (HCQ)</b>	Gautret P, et al. International Journal of Antimicrobial Agents, 2020 (103)	França	Ensaio clínico aberto, não randomizado. Critério inclusão: idade >12 anos e PCR + para SARS-CoV-2 Exclusão: alergia HCQ, prolongamento QT, deficiência de G6DP, grávidas e puérperas Grupo HCQ (600mg/dia por 10 dias) <b>vs</b> Grupo HCQ (600mg/dia por 10 dias) + Azitomicina (500mg/1 dia e 200mg do 2 ao 5 dia) <b>vs</b> Grupo Controle (sem droga- pts que recusaram participar) PCR diário e nível sérico da HCQ	22 pacientes com sintomas respiratórios alto 8 com sintomas respiratórios baixos (TC pneumonia) 6 assintomáticos		Grupo HCQ (N=20) (PCR negativo 70%) Grupo controle (N=16) (PCR negativo 12,5%) Grupo HCQ + Azitro (N=6) 100% PCR negativo Grupo HCQ (N=14) 57% PCR negativo Grupo Controle (N=16) 12.2% PCR negativo 6 (p<0.01)
<b>Hidroxicloroquina (HCQ)</b>	Molina et al. <i>Médecine et maladies infectieuses</i> , 2020 (104)	França	Série de casos Pacientes adultos com PCR+ HCQ (600mg/dia por 10 dias) + Azitomicina (500mg/1 dia e 200mg do 2 ao 5 dia) Dosagem sérica da HCQ	11 pacientes	Clareamento do vírus nasofaringe por PCR 5° e 6° dia	1 óbito- 5 dia 1 paciente- alargamento QT (suspenso tratamento) PCR positivo no 5 dia: 8/10 pts (80% IC 49-94) Nível sérico HCQ: 678 ng/mL (variou 381-891 ng/mL)
<b>Hidroxicloroquina (HCQ)</b>	Gautret P, et al. Travel Medicine and Infectious Disease, 2020 (76)	França	Descritivo HCQ (200mg 3xdia dose diária de 600mg/dia por	80 pacientes	Clareamento vírus PCR D7 Cultura vírus D8	Alta 65/80 (81%) pts 93% com baixo score NEWs

			10 dias) + Azitomicina (500mg/1 dia e 200mg do 2 ao 5 dia) Dosagem sérica da HCQ Paciente Score News>5 mesmo esquema + ceftriaxona ECG antes tratamento e dois após início		Uso oxigenioterapia e ou transferência para UTI após 3 dias tratamento	15% receberam oxigenioterapia 3 pts transferidos UTI 1 óbito pt 86 anos D7 80% PCR (-) D8 93% cultura viral (-)
<b>Hidroxicloroquina (HCQ)</b>	Chen J, et al. Journal of ZheJiang University (Medical Sciences) (1)	China	Randomização 1:1 Critério Inclusão: Pts PCR + Grupo HCQ (400mg/d por 5 dias) x Grupo Controle	30 pacientes	Clareamento do vírus nasofaringe por PCR 7º dia Tempo hospitalização Sintomas: febre	Grupo HCQ N=13 (PCR (-) 86.7%) Grupo controle N=14 (PCR 9-) 93%) P>0.05 Sem diferença sintomas
<b>Hidroxicloroquina (HCQ)</b>	Chen Z et al. medRxiv 2020 (75)	China	Randomização 1:1 Critério Inclusão: Pts PCR + Pneumonia TC R SaO2/SPO2 >93% R PaO2/FiO2>300 Verificar o critério exclusão no Trial: retinopatia, arritmia, bloqueio, alteração hepática etc. Grupo HCQ (400mg/d por 5 dias) <b>vs</b> Grupo Controle	62 pacientes	D5 Sintomas Tempo para recuperação Achados radiológicos	Sem diferença idade e gênero nos dois grupos Grupo HCQ; menor duração da febre (p=0.008) e tosse (p=0.0016) melhora pneumonia imagem TC tórax 25/31 (80%), p=0.048 Efeitos adversos 2 (6.4%) Grupo controle: Melhora da pneumonia imagem TC Torax 17/31 (54.8%) Efeitos adversos: 0
<b>Hidroxicloroquina (HCQ)</b>	Bo Yu et al. medRxiv, 2020 (105)	China	Retrospectivo Critério de inclusão: COVID-19 PAO2/FiO2< 300 Ventilação mecânica Terapia padrão antiviral (Ipr/R; ou Entecavir, ou Ribavirina, ou Interferon), antibiótico e imunoglobulina HCQ (200mg 2x/dia) 7-10 dias <b>vs</b>	568 pacientes com COVID-19 graves internados em UTI. Grupo Não HCQ 520pts <b>vs</b> Grupo HCQ 48 pts	Tempo de internação até Óbito Óbito Nível de IL-6	Sem diferença uso antiviral (p=0.71), imunoglobulina (p=0.51) nos dois grupos. Interferon 0 no grupo HCQ vs 10.4% Não HCQ (p=0.01) Antibióticos 77.1% HCQ vs 89.4% Não HCQ (p=0.01) Tempo de Hospitalização até óbito

			Não HCQ			HCQ 15 dias (10-21) vs 8 dias (4-14) p<0.05 Óbito HCQ 18% (9/48) HCQ vs 45.8% 238/520 Não HCQ (HR 0.32 IC95% 0.16-0.62 P<0.01) Nível sérico IL-6 início da infecção e término da infecção HCQ 22.2 pg/ml final 5.2 pg/ml Não HCQ 21.3 pg/ml final 20.2 pg/ml (P=0.05)
<b>Hidroxicloroqui-na HCQ</b>	Piva S et al. Journal of Critical Care, 2020 (106)	Itália	Retrospectivo descritivo Pacientes UTI LPV/r + HCQ vs Tocilizumabe	33 pacientes (69% ventilação mecânica e 39% não invasiva) Dexametasona (85%)	Óbito	9% de sobrevida Sem análise estatística LPV/r (82%) HCQ (79%) <b>vs</b> Tocilizumabe (12%)
<b>Hidroxicloroquina HCQ</b>	Pereira MR, et al. American Journal of Transplantation, 2020 (107)	EUA	Descritivo multicêntrico COVID-19 PCR positivo Pts Transplantados órgãos sólidos (TX OS) HCQ (600 mg de 12/12hs 1 dia 400mg 1x/dia de 2 a 5 dias) Azitromicina (500mg) 1x/dia Tocilizumabe (400mg/dia ou 8mg/kg dose máxima de 800m/dia) Remdesivir	90 pts TX OS 68 pts foram hospitalizados 24% usaram esteroide HCQ N=62 (91%) HCQ + Azitromicina N=45 (66%) Tocilizumab N=14 (21%)-1 dose N=9, 2 doses N=3, 3 doses N=1. Remdesivir N=2 (3%) QT 500ms não usou Azitromicina	Imagem radiológica. Ventilação mecânica. Óbito.	Todos os pacientes apresentaram alteração Rx de Tórax. Ventilação mecânica N=29 (35%) Óbito N=16 (18%) Sem análise estatística comparando tratamento.
<b>Hidroxicloroquina HCQ</b>	Chang D, et al. Journal of the American College of Cardiology, 2020 (108)	USA	Coorte prospectiva 117 pts com COVID-19 HCQ (1 dia 400 mg de 12/12 e depois 200mg 12/12 hs total de 5 dias) <b>vs</b> HCQ (1 dia 400mg de 12/12 e depois 200mg 12/12 hs total de 5 dias)	Acompanhamento ambulatorial do uso de telemetria HCQ (N=66) <b>vs</b> HCQ + Azitro (N=51pts)	Prolongamento QT e outras arritmias	Sem diferença do QT no baseline Sem diferença QT durante tratamento QT grupo HCQ (32.1±25.1ms) vs. HCQ + Azitromicina 35.7±28.9ms, p=0.66) 1 paciente descontinuou HCQ

			+ azitromicina (500mg/dia)			
<b>Hidroxicloroquina HCQ</b>	Mercurio NJ et al, JAMA Cardiology, 2020 (109)	USA	Coorte HCQ (400mg 2x/dia 1 dia e 400mg 1x/dia D2 ao D5) <b>vs</b> HCQ (400mg 2x/dia 1 dia e 400mg 1x/dia di D2 ao D5) + azitromicina (500mg/ dia)	COVID-19 pneumonia PCR positivo	QT prolongamento Outros eventos adversos	<b>HCQ</b> QT intervalo (23 [10-40] ms) <b>vs</b> HCQ + Azitromicina (5.5 [-15.5 to 34.25] ms; p = .03 Prolongamento do QT 7 (19%) grupo HCQ <b>vs</b> 11 (21%) grupo HCQ + Azitromicina 10 pts grupo HCQ descontinuaram a droga por eventos adversos ( Náusea, hipoglicemia, 1 Torsade points)
<b>Hidroxicloroquina HCQ</b>	Saleh M et al. Circulation Arrhythmia and Electrophysiology, 2020 (4)	USA	Prospectivo 201 pts hospitalizados com COVID-19 Cloroquina (500mg 2x/dia 1 dia e 500mg 1xdia D2-D5) ou HCQ (400md 2x/dia 1 dia e 200md 2x/dia D2-D5) <b>vs</b> Cloroquina (500mg 2x/dia 1 dia e 500mg 1xdia D2-D5) ou HCQ (400md 2x/dia 1 dia e 200md 2x/dia D2-D5) + Azitromicina	N=82 receberam monoterapia (Cloroquina ou HCQ) N=119 receberam cloroquina ou HCQ + Azitromicina	QT prolongamento	Sem diferença do QT baseline nos dois grupos Grupo HCQ ou Cloroquina + Azitromicina QT (470.4 ± 45.0 ms) vs. HCQ ou Cloroquina QT (453.3 ± 37.0 ms), (p = 0.004) 7 pts descontinuaram tratamento devido prolongamento do QT
<b>Hidroxicloroquina HCQ</b>	Geleris J et al. New England Journal of Medicine, 2020 (78)	USA	Estudo observacional HCQ (600mg 2xdia 1 dia seguido de 400mg/dia por 5 dias) <b>vs</b> Grupo controle	Pacientes com COVID-19 Critério de exclusão: pacientes intubados, que faleceram ou tiveram alta 24 horas após a internação.	Intubação Óbito	1376 pacientes 811 (58.9%) grupo HCQ Não houve associação significativa entre uso de HCQ e intubação ou morte (razão de risco, 1,04, intervalo de confiança de 95%, 0,82 a 1,32).
<b>Hidroxicloroquina HCQ</b>	Tang W, et al. The British Medical Journal, 2020 (2)	China	Estudo multicêntrico randomizado Dose ataque HCQ1200 mg/dia por 3 dias <b>vs</b> Grupo controle	Pacientes com COVID-19	Seguimento por 28 dias Eventos adversos	Sem diferença nos dois grupos

<b>Hidroxicloroquina HCQ</b>	Mahévas M, et al. The British Medical Journal, 2020 (110)	França	Estudo multicêntrico 600 mg/dia primeiras 48 horas da admissão hospitalar <b>vs</b> Grupo controle	Pacientes COVI-D19 dependentes de oxigênio Transferência UTI 21 dia internação Sobrevida	84 grupo HCQ <b>vs</b> 89 grupo controle	Transferência UTI Grupo HCQ N=74 <b>vs</b> N=75 grupo controle Sobrevida Grupo HCQ N=89 <b>vs</b> Grupo controle N=91 10% alterações ECG grupo HCQ
<b>Hidroxicloroquina HCQ</b>	Lagier, JC, et al. Travel Medicine and Infectious Disease, 2020 (80)	França	Estudo Retrospectivo  3119 pacientes HCQ 200 mg 8/8h por 10 dias + Azitromicina 500mg no D1 e 250mg por 4 dias <b>vs</b> 618 pacientes com outras terapias	Pacientes adultos hospitalizados (673) e tratados em hospital-dia (3064) com SARS-CoV-2 positivo em RT-PCR HCQ-AZ foi evitada em pacientes com doenças cardíacas, ECG anormal, discalémia ou em uso de drogas com potencial de interação	Transferência para UTI, > 10 dias de hospitalização e <i>shedding viral</i> , morte	Tratados com HCQ-AZ tiveram menor transferência para UTI (HR 0,18; 0,11-0,27), menor tempo de hospitalização OR IC95%0,38; 0,27-0,54) e menor duração do <i>shedding viral</i> (HR 1.29; 1,17-1,42). Prolongamento do QTc > 60ms observado em 25 pacientes levando a parada do tratamento em 12 casos, incluindo 3 com QTc>500ms.
<b>Anticoagulantes</b>						
<b>Heparina</b>	Tang N, et al. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020 (94)	China	Estudo retrospectivo. Validação escore "sepsis-induced coagulopathy" (SIC) e outros parâmetros de coagulação para identificação dos pacientes que se beneficiariam com terapia anticoagulante	449 pacientes com COVID-19 grave admitidos entre 1º jan-13 fev/2020. Análise retrospectiva de uso de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular por ≥7 dias	Mortalidade em 28 dias	99/449 (22%) pacientes receberam heparina (94 enoxaparina-40-60 mg/dia e 05 heparina 10.000-15.000U/dia) por tempo ≥7 dias. Nenhuma diferença em mortalidade com 28 dias entre os que usaram ou não usaram heparina (30.3% x 29.7%, P=0.910). Naqueles com SIC score ≥4 a mortalidade foi menor nos que usaram heparina (40.0% vs 64.2%, P = .029), ou D-dimero >6 x o limite superior normal

						(32.8% vs 52.4%, P = .017).
--	--	--	--	--	--	-----------------------------

Pre Print