

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO

INSTITUTO DE SAÚDE

FERNANDO MEIRINHO DOMENE

**Tratamentos para pacientes com COVID-19, uma revisão rápida
de revisões sistemáticas.**

SÃO PAULO

2021

FERNANDO MEIRINHO DOMENE

**Tratamentos para pacientes com Covid-19, uma revisão rápida de
revisões sistemáticas.**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Instituto de Saúde, para obtenção do título de
Especialista em Saúde Coletiva.**

**Orientadoras: Tereza Setsuko Toma e Maritsa
Carla de Bortoli**

SÃO PAULO

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pela Biblioteca do Instituto de Saúde - IS

Domene, Fernando Meirinho

Tratamentos para pacientes com covid-19, uma revisão rápida de
revisões sistemáticas – São Paulo, 2021.
129 f.

Orientador (a): Tereza Setsuko Toma

Co-orientador (a): Maritsa Carla de Bortoli

Monografia (Especialização) – Instituto de Saúde – Secretaria de Estado
da Saúde – Curso de Especialização em Saúde Coletiva

1. Infecções por coronavírus 2. Covid-19 3. Tratamento farmacológico 4.
Revisão rápida I. Toma, Tereza Setsuko. II. Bortoli, Maritsa Carla de.

CDD: 613

Dedico este trabalho aos meus familiares e principalmente aos meus pais, Lina e Beto, por todo carinho e força que me dão. Obrigado por ficarem ao meu lado e sempre me apoiarem nas decisões que tomei ao longo da vida. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para que eu chegasse até aqui e concluísse esta parte da jornada.

Aos meus pais que sempre me apoiaram. Aos familiares, amigos e amigas que estiveram sempre ao meu lado. Aos meus irmãos, Thiago e Henrique, meu sobrinho, Pedro, e minha cunhada (irmã), Aline, pelo carinho que demonstram e pela alegria compartilhada. A todas as pessoas que no começo dessa jornada me apoiaram a voltar aos estudos e concluir o ensino médio, em uma época em que eu não via sentido nisso. Às minhas amigas farmacêuticas, Cath e Luani, pela ajuda em questões que às vezes fugiam ao meu conhecimento, e pela leitura e sugestões que fizeram quando da elaboração deste trabalho.

Às Professoras Orientadoras Tereza e Maritsa, e à amiga de trabalho Jéssica pela paciência com uma pessoa propensa a área de humanas. Por toda ajuda, leitura atenta e dedicada, e as sugestões que fizeram neste trabalho. Pelos aprendizados e trocas que tive com as três e que fizeram deste trabalho possível. Sou grato por isso e pelo relacionamento de amizade que construímos em nosso grupo.

Ao Dr. José Ruben de Alcântara Bonfim, pela elaboração de uma lista preliminar de fármacos e outros tratamentos para COVID-19.

Ao Instituto de Saúde - IS, pela possibilidade deste trabalho, aos funcionários que se dedicam para que tudo aconteça, à Valéria e às pessoas de Franco da Rocha que nos ajudaram tanto.

“Uma longa viagem começa com um único passo.”

Lao Tsé

Meirinho Domene Fernando. **Tratamentos para pacientes com COVID-19, uma revisão rápida de revisões sistemáticas**. [monografia]. São Paulo: Instituto de Saúde, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; 2021.

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19 é uma emergência em saúde que requer agilidade na produção de conhecimentos e na busca de tratamentos eficazes e seguros. Ainda não há tratamentos específicos para a doença, sendo o manejo direcionado ao controle dos sintomas.

Objetivo: Descrever as evidências sobre eficácia e segurança dos tratamentos estudados para o manejo clínico de pacientes com COVID-19. **Metodologia:** Realizou-se uma revisão rápida, com busca de artigos na plataforma de pesquisa global da Organização Mundial da Saúde, no dia 29 de outubro de 2020, que é específica para COVID-19, sendo regularmente atualizada. Foram selecionadas revisões sistemáticas (RS), publicadas em inglês, português ou espanhol.

Resultados: As 56 RS incluídas apresentam estudos primários sobre os seguintes tipos de tratamento para COVID-19: antivirais, antibióticos, antimaláricos, corticosteróides, imunoterapias, oxigenação por membrana extracorpórea e medicina tradicional chinesa. Os resultados da terapia com antivirais foram incertos e inconclusivos, exceto o remdesivir, que mostrou reduzir a mortalidade e melhorar os sintomas, embora com evidência de baixa confiança. Tratamentos com antibióticos não apresentaram benefícios ou danos significativos. Os antimaláricos hidroxicloroquina e cloroquina não mostraram benefícios e podem estar associados a eventos adversos graves. Os resultados de tratamentos com corticosteróides mostraram-se contraditórios, entretanto um ensaio clínico randomizado com amostra robusta apresentou resultados positivos em relação à redução da mortalidade, da necessidade de ventilação mecânica e do tempo para a resolução dos sintomas. É incerto se as imunoterapias apresentam benefícios ou danos, no entanto, uma revisão de fevereiro de 2021 informa que o tocilizumabe provavelmente reduz a mortalidade e a necessidade de ventilação. A oxigenação por membrana extracorpórea apresentou resultados inconclusivos. Os estudos sobre medicina tradicional chinesa mostraram resultados promissores. **Conclusão:** Diversos tipos de tratamentos não específicos para a COVID-19 têm sido experimentados e, até o momento, nenhum deles apresentou resultados incontestáveis sobre benefícios. Verifica-se que a comunidade científica continua analisando formas de controlar a doença, exigindo um acompanhamento dessas produções, que podem modificar os conhecimentos atuais.

Palavras-chave: Infecção por Coronavírus 2019-nCoV, COVID-19, Tratamento farmacológico, Revisão rápida.

Meirinho Domene Fernando. **Treatments for patients with COVID-19, a rapid review of systematic reviews. [monography].** São Paulo: Instituto de Saúde, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo; 2021.

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic is a health emergency that requires agility in the production of knowledge and the search for effective and safe treatments. There are still no specific treatments for the disease, and management is aimed at controlling symptoms.

Objective: To describe the evidence on the efficacy and safety of the treatments studied for the clinical management of patients with COVID-19. **Methodology:** A rapid review was carried out, searching for articles on the global research platform of the World Health Organization, on October 29, 2020, which is specific to COVID-19, being regularly updated. Systematic reviews, published in English, Portuguese or Spanish, were selected.

Results: The 56 systematic reviews included present primary studies on the following types of treatment for COVID-19: antivirals, antibiotics, antimalarials, corticosteroids, immunotherapies, extracorporeal membrane oxygenation and traditional Chinese medicine. The results of antiviral therapy were uncertain and inconclusive, except remdesivir, which has been shown to reduce mortality and improve symptoms, although with evidence of low confidence. Antibiotic treatments showed no significant benefit or harm. The antimalarials, hydroxychloroquine and chloroquine, have shown no benefits and may be associated with serious adverse events. The results of treatments with corticosteroids were contradictory, however a randomized clinical trial with a robust sample showed positive results in terms of reducing mortality, the need for mechanical ventilation and the time to resolve symptoms. It is uncertain whether immunotherapies have benefits or harms, however, an updated review in February 2021 reports that tocilizumab probably reduces mortality and the need for ventilation. Oxygenation by extracorporeal membrane showed inconclusive results. Studies of traditional Chinese medicine have shown promising results. **Conclusion:** Several types of

treatment that are not specific to COVID-19 have been tried and, to date, none of them has shown unquestionable results on benefits. It appears that the scientific community continues to analyze ways to control the disease, requiring monitoring of these productions, which can modify current knowledge.

Keywords: Coronavirus Infection 2019-nCoV, COVID-19, Drug Therapy, Rapid review.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 A doença e sua manifestação clínica	10
1.2 Tratamentos	12
2 JUSTIFICATIVA	14
3 OBJETIVOS	15
3.1 Geral	15
3.2 Específicos	15
4 METODOLOGIA	16
4.1 Estratégia de buscas	16
4.2 Critérios de elegibilidade	17
4.3 Processo de seleção das revisões sistemáticas	17
4.5 Análise dos dados	18
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
5.1 Características das revisões sistemáticas	19
5.2 Antivirais	20
5.3 Antibióticos	23
5.4 Antimaláricos	24
5.5 Corticosteróides	26
5.6 Imunoterapias	28
5.7 Oxigenação por membrana extracorporeal	33
5.8 Medicina Tradicional Chinesa	34
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
7 REFERÊNCIAS	38
8 ANEXOS	50

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, observada inicialmente na China no fim de 2019, e declarada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS), em 11 de março de 2020. A situação é de emergência, pelo alto grau de transmissibilidade do vírus que se espalhou rapidamente pelo mundo, demandando de autoridades e agências de saúde ações rápidas para se assegurar tratamentos eficazes, seguros e de qualidade, incluindo o uso *off label* de medicamentos, ou seja uso de fármacos que não possuam indicação de uso para tratar a doença. Nessa situação, a incorporação de novos tratamentos e/ou o uso de medicamentos *off label* deve vir acompanhada de uma vigilância que possibilite a análise de sua eficácia e de seus riscos (OPAS, 2020a; OMS, 2020a).

Atualmente, não há medicamentos específicos para o tratamento da infecção causada pelo SARS-CoV-2, mas apenas alguns utilizados no manejo dos quadros clínicos presentes em pacientes com COVID-19 que buscam aliviar os sintomas. Desse modo, é fundamental analisar as evidências de eficácia e segurança desses medicamentos para mantê-los no protocolo de manejo dos sintomas. A OMS é um dos órgãos que coordena esforços avaliando a eficácia e os riscos de medicamentos novos e outros já disponíveis para o tratamento de pacientes com COVID-19 (OPAS, 2020b).

O contexto pandêmico criou a necessidade de geração de evidências a curto prazo, levando muitos pesquisadores a estudar o mesmo tema. Após três meses da primeira publicação de um artigo sobre a COVID-19, foram indexados aproximadamente sete mil artigos na PubMed, em um dos maiores crescimentos de literatura científica registrados. Atualizar ou incluir a utilização de medicamentos em função das novas evidências disponíveis é estratégia essencial para se atuar na crise. A utilização de métodos meta-investigativos baseados em revisões sistemáticas é uma ferramenta de estudo que possibilita o levantamento e a avaliação dos estudos relevantes e de qualidade sobre o tema (OPAS, 2020a).

Apesar disso, a situação é controversa, com a produção científica em massa sobre COVID-19, ao mesmo tempo em que são disseminadas inúmeras informações não confiáveis

e de baixa qualidade sobre tratamentos medicamentosos. Por esse motivo é substancial levantar todas as evidências disponíveis, sejam evidências científicas, informações de organismos internacionais e de autoridades reguladoras mundiais, ou resultados de ensaios clínicos sobre a eficácia de medicamentos, para apoiar a tomada de decisão (OPAS, 2020a,c).

1.1 A doença e sua manifestação clínica

Os coronavírus são vírus de RNA altamente diversos e são divididos em quatro gêneros: alfa, beta, gama e delta, podendo causar doenças leves a graves em humanos, como pneumonia e influenza. No começo da década de 2000, surgiram dois coronavírus zoonóticos que causam doenças graves em humanos: o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Em janeiro de 2020, foi identificado um novo coronavírus responsável por alguns casos de síndrome respiratória aguda grave em pessoas de Wuhan, na China (OPAS, 2020d)

O SARS-CoV-2 é um vírus de origem zoonótica, do gênero betacoronavírus, causador da doença infectocontagiosa COVID-19. Ele compartilha características com outros vírus do mesmo gênero, MERS-CoV e o SARS-CoV, que causam síndromes respiratórias agudas em seres humanos. Pires Brito et al. (2020) apresentam as características virais dos coronavírus:

Os CoV são vírus de RNA fita simples com sentido positivo, não segmentados e com um envelope protéico, constituído principalmente pela proteína E. Suas partículas apresentam conformação espacial arredondadas ou ovais, normalmente polimórficas, com um diâmetro que varia entre 60 e 140 nm. Evidencia-se, através da microscopia eletrônica, a presença de grandes projeções em sua superfície, semelhantes à uma coroa, daí a origem do seu nome, corona (coroa). Tais estruturas representam as grandes glicoproteínas das espículas de superfície, denominadas proteínas S. Além dessas proteínas, outras que são bastante características aos CoV são a proteína do nucleocapsídeo (proteína N), a proteína hemaglutinina esterase (HE) que medeia o processo de ligação viral e a proteína M que garante a manutenção da forma do envelope(...) Todos os três apresentam semelhanças filogenéticas e compartilham a capacidade de codificar proteínas não estruturais como a protease 3 do tipo quimiotripsina (3CLpro), a protease do tipo papaína (PLpro), helicase e a RNA polimerase dependente de RNA (RdRp). Todas essas proteínas não estruturais são enzimas imprescindíveis para a replicação viral e altamente conservadas entre os CoV de importância médica. Além destas, a proteína estrutural S também possui papel preponderante, pois é através dela que o SARS-CoV-2 interage com o receptor específico da membrana celular do hospedeiro, permitindo a entrada do vírus no citosol da célula. (p. 56)

Segundo os autores, a transmissão de um coronavírus para o homem pode proporcionar mutações que acarretam no desenvolvimento de cepas patogênicas. A hipótese mais provável é que o novo coronavírus foi transmitido de morcegos para os humanos. Uma

hipótese também especulada é a de que ele foi transmitido de morcegos para pangolins, e destes para os humanos (PIRES BRITO et al., 2020).

O vírus SARS-CoV-2 infecta as vias aéreas afetando principalmente as células epiteliais e endoteliais, causando uma descamação de pneumócitos, presença de membrana hialina, formação e inflamação intersticial com infiltração de linfócitos. Mendes et al. (2020) ressaltam:

Nas formas graves de COVID-19, a cascata inflamatória resultante pode levar a uma “tempestade de citocinas”, como foi observado em estudos recentes - os quais mostram a elevação dos níveis séricos de citocinas. Tal evento inclui aumento de IL-2, IL-7, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proteína quimiotática de monócitos (MCP) e TNF- α 6, uma citocina que tem função de promover a resposta imune e a inflamatória através do recrutamento de neutrófilos e monócitos para o local da infecção. A partir disso, acredita-se que a tempestade de citocinas possua notável importância na progressão da SARS na COVID-19. A SARS provoca exsudação de líquido, rico em células e proteínas plasmáticas, ocasionando aumento na permeabilidade entre os alvéolos e os capilares que os recobrem. Esse processo induz à resposta inflamatória local com a presença de leucócitos, plaquetas e fibrina – a qual contribui para a formação de membrana hialina e subsequente fibrose alveolar. Então, a SARS resulta de intensa resposta inflamatória aguda nos alvéolos, impedindo a troca gasosa fisiológica de oxigênio e gás carbônico. Nesta situação, ocorrem os sintomas característicos: intensa dispneia e baixa saturação de O² sanguíneo. A partir do desenvolvimento e da progressão da disfunção respiratória, há como consequência insuficiência cardíaca das câmaras direitas do coração, entidade conhecida como “cor pulmonale”. Tal fato ocorre devido à sobrecarga cardíaca, retratada como diminuição da capacidade de funcionamento adequado do coração direito por hipertensão pulmonar, a qual é ocasionada por fibrose do parênquima. (p. 42)

A forma de transmissão mais comum é de pessoa para pessoa. Porém, a transmissão indireta por superfícies contaminadas também ajuda na disseminação do vírus, sendo que ele pode permanecer infeccioso por até 72 horas em alguns ambientes. O SARS-CoV-2 se propaga rapidamente entre seres humanos, apesar de ser menos letal que os outros coronavírus do gênero, se espalhando pelo mundo em pouco tempo (PIRES BRITO et al., 2020). Segundo Pires Brito et al.:

A China foi o primeiro país a reportar a doença e, até o dia 21 de abril de 2020, 213 países, territórios ou áreas relataram casos da COVID-19, correspondendo a um total de 2.397.216 casos confirmados. No Brasil, o registro do primeiro caso ocorreu em 26 de fevereiro de 2020 no estado de São Paulo. (p. 55)

O site informativo da Organização Mundial da Saúde, atualizado em 14 de fevereiro de 2021, registrou 108.153.741 de casos confirmados no mundo todo, sendo 9.765.455 no Brasil (OMS, 2021).

Pires Brito et al. (2020) descrevem a ação do vírus SARS-CoV-2:

O processo de entrada do vírus na célula do hospedeiro envolve a interação entre a proteína S e o receptor de superfície celular, conhecido como enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), a qual está presente, principalmente, nas células do trato respiratório inferior de humanos. Uma vez dentro da célula hospedeira, inicia-se o processo de replicação viral que culmina com a formação de novas partículas, liberação por brotamento e consequente destruição da célula hospedeira. (p. 57)

O vírus permanece incubado em média por sete dias, sendo que já houve relatos de até vinte um dias de incubação. Passado este período, as pessoas podem não manifestar sintomas, ou manifestar um quadro clínico da doença que varia de leve a grave. O quadro clínico leve é o mais comum e pessoas assintomáticas ou que apresentam sintomas pouco específicos podem ser grandes disseminadores da doença. Por isso, são importantes as medidas de prevenção, como o distanciamento social, a higienização constante e o uso de máscaras (PIRES BRITO, 2020). A doença se manifesta em sua forma grave através da pneumonia, “caracterizada principalmente por febre, tosse seca, dispneia e infiltrados bilaterais nos exames de imagem do tórax” (Andrade et al., 2020, p. 3518).

1.2 Tratamentos

A autorização de tratamentos para indicações não aprovadas por um órgão regulador nacional de medicamentos é considerado uso *off label*. Os médicos estão utilizando esses tratamentos para manejar os sintomas de pacientes com COVID-19 (OMS, 2020b). Diversos estudos clínicos estão sendo conduzidos e uma grande quantidade de dados sobre tratamentos potenciais estão sendo gerados. Isso vem acompanhado do desafio de interpretar e descrever essas novas informações para que os prescritores possam tomar as decisões de qual medicamento usar com o mínimo de dano possível (OPAS, 2021a). A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2021a) ressalta:

Uma vez que muitos médicos estão usando atualmente tratamentos que dependem de isenções de uso compassivo ou indicações *off-label* para tratar pacientes com COVID-19, é crucial que eles

tenham acesso às evidências de pesquisa mais atualizadas para informar suas decisões de tratamento. (p. 1)

Não há terapia específica e eficaz para a COVID-19, sendo que o tratamento baseia-se no controle de sintomas e na oferta de medidas de suporte (PIRES BRITO et al., 2020). A OPAS (2020b) apresenta uma lista de medicamentos essenciais para o manejo de pacientes críticos que ingressam em unidade de terapia intensiva (UTI). Recomendam administração de oxigênio como uma das principais medidas de suporte, analgésicos para o controle da febre e de analgesias, e sedativos benzodiazepínicos e/ou não benzodiazepínicos e opióides como sedativos e relaxante muscular. O uso de corticosteróides em doses baixas é recomendado para pacientes críticos que necessitam de ventilação mecânica. Alguns outros medicamentos são indicados em casos condicionantes, como os antibióticos e anticoagulantes em casos de infecção bacteriana e tromboembolismo, respectivamente. Essa lista ressalta que os medicamentos são para o manejo dos quadros clínicos, e não específicos para o tratamento da infecção causada por SARS-CoV-2. Em uma revisão recentemente atualizada, a OPAS (2021a) destaca que mais de 200 opções terapêuticas ou combinações estão sendo investigadas em mais de 1.700 estudos clínicos.

Além do tratamento farmacológico, outras terapias vêm sendo testadas como as oxigenoterapias, entre elas a oxigenação por membrana extracorpórea, e a medicina tradicional chinesa, que consta no protocolo de tratamento de pacientes com COVID-19 na China.

O vírus SARS-CoV-2 é resistente ao ambiente externo e se propaga rapidamente infectando muitas pessoas e causando uma sobrecarga nos sistemas de saúde, por consequência dos casos mais graves que apresentam uma internação prolongada, em média de 14 a 21 dias (PIRES BRITO). Em uma situação em que não há medicação que age diretamente na doença, em que as vacinas ainda não são produzidas em escala e quantidade necessárias, tratamentos eficazes e seguros para manejar os sintomas poderiam diminuir o tempo de internação e melhorar os outros indicadores relacionados, como por exemplo, a mortalidade.

2 JUSTIFICATIVA

O vírus SARS-CoV-2 tem alta taxa de transmissão e se espalhou rapidamente pelo mundo. Diversas pessoas já foram infectadas e outras tantas perderam a vida para a doença. A pandemia é uma situação de crise sanitária, social, econômica, humanitária, que requer ação rápida, mas embasada em evidências científicas. Por esse motivo, justifica-se a realização desse trabalho, que procura trazer evidências sobre eficácia e segurança de tratamentos para pessoas com COVID-19.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Levantar as principais evidências disponíveis sobre os tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para a COVID-19.

3.2 Específicos

- Descrever os tratamentos disponíveis, agrupando-os segundo tipo.
- Descrever os tratamentos farmacológicos conforme a classe farmacológica;
- Descrever os principais achados sobre a eficácia dos tratamentos, classificando-os quanto à "favoráveis", "indiferentes", "não favoráveis" ou "incertos";
- Apresentar os resultados de estudos sobre eventos adversos desses tratamentos.

4 METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido como uma revisão rápida, que consiste na adaptação de algumas etapas recomendadas para a elaboração de revisões sistemáticas, com o intuito de produzir uma síntese das melhores evidências disponíveis em um tempo hábil para atender a demandas específicas (THOMAS et al., 2013). Como atalho nessa revisão rápida não foi realizada a análise metodológica das revisões sistemáticas incluídas. A revisão buscou responder à pergunta: “Quais são as evidências sobre eficácia e segurança dos tratamentos utilizados para pacientes com COVID-19?”. No dia 27 de outubro, submeteu-se um protocolo na plataforma *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO), que foi registrado¹ no dia 10 de novembro de 2020, sob o número de registro CRD42020216703. Algumas alterações ao protocolo foram realizadas e relatadas. O relato desta revisão seguiu a lista de verificação PRISMA (MOHER et al., 2015), e não apresenta recomendações.

4.1 Estratégia de buscas

A busca de artigos foi feita por quatro pesquisadores (FMD, JLS, MCB, TST), no dia 29 de outubro de 2020, utilizando-se a plataforma de pesquisa global da Organização Mundial de Saúde² que reúne a literatura sobre descobertas e conhecimentos científicos relacionados à COVID-19. Novos estudos são incluídos regularmente na plataforma com base em pesquisas manuais, artigos científicos referidos por especialistas e levantamento em bases de dados bibliográficos. Ela foi construída pela Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), Centro Especializado da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e parte do *Regional Office's Department of Evidence and Intelligence for Action in Health* (Departamento de Provas e Inteligência para Ação em Saúde do Escritório Regional), e inclui publicações das seguintes bases de dados: MEDLINE, WHO COVID, ELSEVIER, medRxiv, bioRxiv, SSRN, Lanzhou University/CNKI, ChemRxiv, LILACS (Americas), WPRIM (Western Pacific), ProQuest Central, CAlplus, SciFinder, ArXiv, PubMed, Other Preprints, F1000Research, Embase, PREPRINT-SCIELO, Biomed Central, PsyArXiv, Web of Science.

¹ https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020216703

²

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov>

Tendo em vista que a plataforma reúne exclusivamente informações sobre COVID-19, optou-se apenas pela utilização dos filtros disponíveis sem a inserção de descritores no campo de busca. Foram utilizados os filtros: revisões sistemáticas, em tipos de estudo; e inglês, português e espanhol, em idioma.

4.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídas revisões sistemáticas (RS) que apresentavam resultados de pesquisas sobre tratamentos farmacológicos e não farmacológicos para pacientes infectados com SARS-CoV-2 - com diagnóstico confirmado por testes e/ou critérios clínicos - comparados com outros tratamentos, tratamento padrão (TP) ou placebo, incluindo desfechos de mortalidade, tempo de internação hospitalar, tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI), gravidade da condição, duração dos sintomas, e eventos adversos (EAs). Excluíram-se artigos escritos em outras línguas que não o inglês, português e espanhol, protocolos, estudos em andamento, revisões de literatura, estudos primários, estudos apenas com animais ou *in vitro*, apenas com outras doenças que não a COVID-19, e que não apresentavam os desfechos de interesse.

4.3 Processo de seleção das revisões sistemáticas

A seleção dos artigos foi realizada pela leitura de títulos e resumos, por três pesquisadores (FMD, JLS, MCB), de forma independente, e as discordâncias foram sanadas por consenso. Utilizou-se o programa *on-line* de gerenciamento de referências Rayyan QCRI (OUZZANI et al, 2016) para a seleção, e o resultado foi exportado para uma planilha do Excel.

A leitura completa de cada artigo foi feita por um pesquisador (FMD ou JLS). As divergências e dúvidas foram resolvidas por um terceiro pesquisador que revisou a elegibilidade dos artigos (MCB).

Utilizaram-se como critérios de inclusão: revisões sistemáticas, pacientes infectados com SARS-CoV-2, tratamentos para COVID-19 comparados ou não com outros tratamentos, com cuidado padrão e/ou placebo. Foram utilizados como critérios de exclusão: revisões sistemáticas cujos resultados eram sobre a falta de estudos primários elegíveis, protocolos de estudo, revisões de literatura, estudos com animais ou *in vitro*, estudos sobre pacientes com

outras doenças e não infectados com SARS-CoV-2, ou que não apresentaram tratamentos para COVID-19.

4.4 Extração de dados e avaliação da qualidade da evidência

A extração dos dados foi realizada por um pesquisador (FMD ou JLS), e checada por outra pesquisadora (MCB ou TST). As seguintes informações foram extraídas para a planilha Excel: título; autor; dia, mês e ano da publicação ou aceite; objetivo; países dos estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas; números e desenhos de estudos incluídos e total de participantes; características dos grupos intervenção e controle: tamanho da amostra, idade, gênero, doenças pré-existent/comorbidades, estado socioeconômico, quadro clínico e tipo de serviço; intervenção e controle com dados sobre: medicamento, forma farmacêutica, forma de administração, tempo de administração, momento de administração e tempo de seguimento; eficácia/efetividade; segurança/eventos adversos; lacunas de evidências; vieses; conflito de interesses e financiamento. As informações: dia e mês, países dos estudos primários, total de participantes, vieses e financiamento, foram adicionadas após o registro do protocolo.

Como um atalho nessa revisão rápida, não foi realizada a análise da qualidade metodológica das revisões sistemáticas.

4.5 Análise dos dados

A síntese dos dados é apresentada de forma narrativa, informando os resultados de efeito das metanálises incluídas, bem como as medidas de análise como risco relativo, razão de chances, diferença média, intervalo de confiança.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em 29 de outubro de 2020, a base de dados da OMS continha 115.893 estudos sobre COVID-19. Utilizando-se os filtros: revisão sistemática, espanhol, inglês e português, foram recuperados 562 artigos, sendo 16 duplicados. Após a análise de títulos e resumos, restaram 77 para leitura de texto na íntegra. Destes, 21 foram excluídos (Anexo 1), restando 56 para extração de dados. A Figura 1 apresenta o fluxograma com as etapas de seleção e elegibilidade.

As principais características das revisões sistemáticas incluídas estão presentes no Anexo 2 (autor; data do aceite/publicação; número dos estudos primários incluídos; países onde o estudo primário foi realizado; tratamento do grupo intervenção; tratamento do grupo controle; quantidade total de participantes e, em cada grupo; favorável ao tratamento do grupo intervenção; indiferente; favorável ao tratamento do grupo controle; eventos adversos).

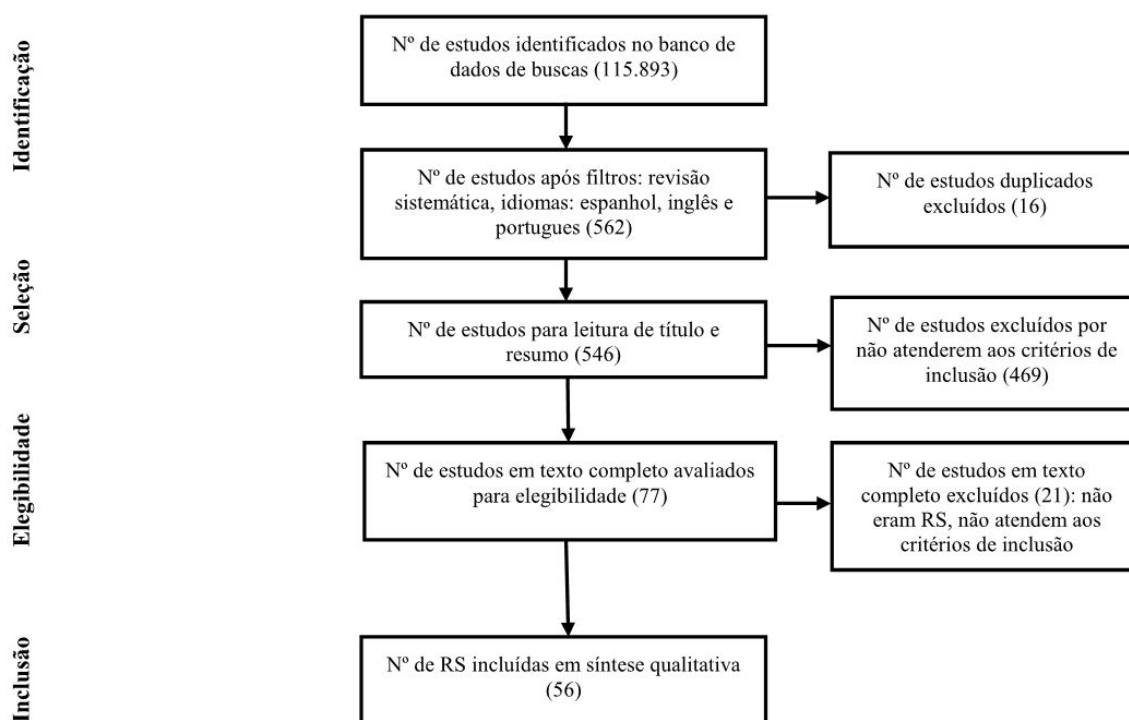


Figura 1: fluxograma com as etapas de seleção e elegibilidade

5.1 Características das revisões sistemáticas

Os tratamentos relatados nos estudos primários e analisados nas revisões sistemáticas são variados, e incluem tratamentos farmacológicos e não farmacológicos: medicamentos antivirais (n = 18), antimaláricos (n = 24), corticosteróides (n = 15), antibióticos (n = 2), imunoterapia (n = 20), oxigenação por membrana corporal e/ou nasal (n = 1), e Medicina Tradicional Chinesa (n = 4). Esses tratamentos foram administrados em comparação com tratamento padrão (suporte de oxigênio, ventilação mecânica, etc.), com outros tipos de tratamentos farmacológicos, ou sem um grupo comparador.

Como até o momento não há tratamentos específicos para a COVID-19, a maioria dos tratamentos informados pelas RS selecionadas foi ou está sendo utilizada no manejo dos sintomas de pessoas infectadas com o vírus SARS-CoV-2. Esta revisão rápida apresenta alguns tratamentos que foram testados a fim de se observar a eficácia e segurança em alguns desfechos como a mortalidade, tempo de internação hospitalar, tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI), gravidade da condição, duração dos sintomas, e eventos adversos (EAs), em pacientes com COVID-19.

5.2 Antivirais

Dezoito revisões sistemáticas incluídas nessa revisão rápida apresentam dados de tratamentos com antivirais: lopinavir, ritonavir, arbidol, umifenovir, remdesivir, oseltamivir, favipiravir, darunavir, ganciclovir, ribavirina, baloxavir marboxil, novaferon. O tratamento com lopinavir/ritonavir (LPV/r) foi o mais citado entre os antivirais (n=15), seguido de remdesivir (n=9), umifenovir e arbidol (n=7).

5.2.1 Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Sete RS apresentaram dados favoráveis para o uso de LPV/r, combinado ou não a outro tratamento, em pacientes com COVID-19 (VERDUGO-PAIVA et al., 2000; YAO et al., 2000; ZHONG et al., 2020; LIU W., et al., 2020; MISRA et al., 2020; TALAIE et al., 2020; PEI et al., 2020). Os desfechos favoráveis foram: diminuição da mortalidade, do risco de insuficiência respiratória, do risco de ventilação mecânica, tempo de hospitalização, tempo de permanência na UTI, tempo de recuperação clínica, aumento na melhora clínica e melhora na tomografia computadorizada (TC) do tórax. Oito RS (HUSSAIN et al., 2020; ZHANG et al., 2020; LIMA et al., 2020; FAJGENBAUM et al., 2020; CHANDRASEKAR et al., 2020; MISRA et al., 2020; TALAIE et al., 2020; PEI et al., 2020) não apresentaram diferenças

significativas na mortalidade, na eliminação viral, na recuperação clínica entre o tratamento com LPV/r e os comparadores. Lima et al. (2020) observaram que a melhora clínica não se deu devido ao tratamento com LPV/r, mas aos cuidados de suporte. Quatro RS (HUSSAIN et al., 2020; LIMA et al., 2020; LIU W., et al., 2020; SUBRAMANIAN et al., 2020) revelaram dados incertos sobre a eficácia de LPV/r sozinho ou em combinação com outras medicações. Sete RS (VERDUGO-PAIVA et al., 2020; YAO et al., 2000; HUSSAIN et al., 2020; ZHONG et al., 2020; JUUL et al., 2020; LIU W., et al., 2020; MISRA et al., 2020) apresentaram dados de EAs para LPV/r, como sintomas gastrintestinais, diarreia, náusea, astenia, dor abdominal, vômitos, dores de cabeça, erupções cutâneas e função hepática anormais.

5.2.2 Remdesivir

Cinco RS (DAVIES et al., 2020; LIMA et al., 2020; SIEMIENIUK et al., 2020; JUUL et al., 2020; MISRA et al., 2020) apresentaram resultados favoráveis para mortalidade, resolução dos sintomas e, principalmente, melhora clínica à intervenção com remdesivir. Seis RS (DAVIES et al., 2020; SIEMIENIUK et al., 2020; JUUL et al., 2020; CHANDRASEKAR et al., 2020; MISRA et al., 2020; TALAIE et al., 2020) mostraram resultados que não diferem comparado a outras intervenções na mortalidade, tempo de hospitalização, melhora clínica, necessidade de ventilação mecânica. Siemieniuk et al. (2020) e Subramanian et al. (2020) mostraram dados inconclusivos para o tratamento com remdesivir. E cinco RS (FREDIANSYAH et al., 2020; DAVIES et al., 2020; SIEMIENIUK et al., 2020; JUUL et al., 2020; MISRA et al., 2020) apresentaram EAs com o uso dessa medicação em pacientes com COVID-19, como diarreia, náusea, parada cardíaca, disfunção de múltiplos órgãos, choque séptico, lesão renal aguda e hipotensão.

5.2.3 Umifenovir e arbidol

O tratamento com umifenovir e arbidol apresentou dados favoráveis em três revisões sistemáticas (HUANG et al., 2020; LIU W., et al., 2020; FAJGENBAUM et al., 2020) com aumento da taxa negativa de PCR no 14º dia após o início do tratamento e diminuição da mortalidade. Quatro RS (HUANG et al., 2020; FAJGENBAUM et al., 2020; MISRA et al., 2020; SUBRAMANIAN et al., 2020) mostraram resultados indiferentes no tratamento com umifenovir e arbidol com relação ao aumento da taxa negativa de PCR no 7º dia após o início do tratamento, recuperação clínica e cura virológica. Fajgenbaum et al. (2020) apresentaram resultados favoráveis ao tratamento com favipiravir em comparação ao umifenovir com

relação à melhora clínica. Liu W., et al. (2020) apresentaram resultados incertos sobre a eliminação viral com umifenovir, e três RS (HUANG et al., 2020; LIU W., et al., 2020; MISRA et al., 2020) incluíram dados mostrando nenhum EAs nos pacientes tratados com o uso da medicação.

5.2.4 Favipiravir, baloxavir marboxil, oseltamivir e ganciclovir

Liu W., et al. (2020) mostraram resultados favoráveis ao tratamento de favipiravir em comparação com umifenovir e LPV/r, na recuperação clínica e na depuração viral no 7º dia após o início da medicação, respectivamente.

O tratamento com baloxavir marboxil foi analisado em uma RS (TALAIE et al., 2020) sem diferença significativa entre os grupos em relação à demanda de ventilação mecânica.

Kriz et al. (2020) descrevem resultados pouco promissores em estudos que testaram o oseltamivir em SARS-CoV. No estudo de Pei et al. (2020) oseltamivir e ganciclovir podem estar associados a um benefício de sobrevivência em pacientes com COVID-19. E uma RS (FAJGENBAUM et al., 2020) mostrou que o oseltamivir foi associado a um tempo médio mais longo de resposta clinicamente significativa.

Conforme os resultados acima apresentados, os antivirais parecem não melhorar significativamente a taxa de mortalidade e a recuperação clínica em pacientes com COVID-19. É incerto se eles podem afetar a necessidade de ventilação mecânica e o tempo de hospitalização.

O tratamento com LPV/r apresentou resultados *in vitro* contra o SARS-CoV e em animais contra o MERS-CoV. Estudos anteriores com os vírus SARS e MERS levantaram a hipótese de que a associação LPV/r pode apresentar bons resultados clínicos em pacientes com essas doenças (ANDRADE et al., 2020). Outros estudos que analisaram o LPV/r, mostram resultado incerto ou ineficaz. A eficácia foi apresentada como incerta em uma publicação da *First Medicine and Global Clinical Partners* (KRIZ et al., 2020) e também na revisão rápida, conduzida pela OPAS (2021a), de janeiro de 2021, indicando que LPV/r não reduz a mortalidade [RR 1,02 (IC 95% 0,92 a 1,22); RD 0,3% (IC 95% -1,3%), com confiança moderada], não reduz a necessidade de ventilação mecânica invasiva [RR 1,07 (IC 95% 0,98-1,17); RD 1,2% (IC 95% -0,3% a 2,9%), alta confiança], não melhora os sintomas

[RR 1,03 (IC 95% 0,92 a 1,15); RD 1,8% (IC 95% -4,8% a 9%), confiança moderada] e pode não aumentar o risco de EAs graves [RR 0,6 (IC 95% 0,37 a 0,98); RD -4,1% (IC 95% -6,5% a -0,2%), baixa confiança].

Estudos *in vitro* e com primatas demonstraram resultados promissores com o uso de remdesivir. Ele foi um dos primeiros antivirais a ser testado em ECRs (Al-ABDOUH et al., 2021). Kriz et. al. (2020) apresentaram que o uso de remdesivir em pacientes com COVID-19 grave pode resultar em melhora clínica. A revisão da OPAS (2021a) indicou que o remdesivir pode reduzir levemente a mortalidade [RR 0,94 (IC 95% 0,82-1,08); RD -1% (IC 95% -2,9% a 1,3%), baixa confiança], pode reduzir a necessidade de ventilação mecânica invasiva [RR 0,65 (IC 95% 0,39-1,11); RD -6% (IC 95% -10,6% a 1,9%), baixa confiança], pode melhorar o tempo de resolução dos sintomas [RR 1,17 (IC 95% 1,03-1,33); RD 10,3% (IC 95% 1,8%-20%), baixa confiança] e pode não aumentar significativamente o risco de EAs graves [RR 0,8 (IC 95% 0,48-1,33); RD -2% (IC 95% -5,3% a 3,4%), baixa confiança]. Estas metanálises incluem o estudo *SOLIDARITY*, que foi um grande ECR com 2.734 participantes no grupo remdesivir e 2.708 no TP. Al-Abdouh et al. (2021) sugerem que o tratamento com remdesivir em pacientes moderados ou graves aumentou as taxas de recuperação e a alta hospitalar, mas não apresentou diferença significativa na melhora clínica e na mortalidade.

A revisão rápida da OPAS analisou cinco ECRs com umifenovir e classificou como incerto se o tratamento pode causar benefícios e/ou danos às pessoas com COVID-19. Avaliando dez ECRs, a OPAS sugeriu que o favipiravir pode melhorar o tempo de resolução dos sintomas, mas parece incerto que ele pode afetar a mortalidade ou a necessidade de ventilação mecânica em pacientes infectados com o SARS-Cov-2. A revisão rápida apresentou como incerto o tratamento com baloxavir, sendo que analisaram somente um ECR com alto risco de viés e limitações (OPAS, 2021a).

5.3 Antibióticos

Os antibióticos foram avaliados em duas RS (TALAIE et al., 2020; PEI et al., 2020). Ambas demonstraram que os antibióticos - sem especificar quais - não afetaram significativamente a mortalidade em pacientes com COVID-19, como mostrou a metanálise de Pei et al. (2020) (OR, 1,13; IC 95%, 0,67-1,89; P = 0,64; I² = 0%).

A esse respeito, a revisão rápida da OPAS (2021a), relata que a azitromicina provavelmente não reduz a mortalidade RR [1,01 (IC 95% 0,92 a 1,1); RD 0,2% (IC 95% -1,3% a 1,6%), confiança moderada]. Não houve resultados favoráveis referentes ao uso do tratamento ou de comparadores, nem dados de EAs com uso específico de antibiótico. Luo et al. (2021) publicaram recentemente uma revisão sobre a qualidade e a consistência de protocolos para tratamento da COVID-19. Eles apresentaram que nenhum protocolo recomenda antibióticos como tratamento ou profilaxia para COVID-19. Esse tratamento é condicionalmente recomendado quando há suspeita de superinfecção bacteriana nos pacientes.

5.4 Antimaláricos

Vinte e quatro revisões sistemáticas apresentaram tratamento com os antimaláricos cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ). O tratamento com HCQ foi o mais usado e está presente em todos os vinte e quatro estudos. A maioria das revisões apresentou dados do tratamento com HCQ combinado ao antibiótico azitromicina. A CQ apareceu em sete estudos.

5.4.1 Hidroxicloroquina

Treze RS (CHOWDHURY et al., 2020; DAS et al., 2020; SINGH et al., 2020a; RODRIGO et al., 2020; KASHOUR et al., 2020; ELSAWAH et al., 2020; PRODRAMOS et al., 2020; SARMA et al., 2020; ZHONG et al., 2020; SIEMIENIUK et al., 2020; LIU W., et al., 2020; SUBRAMANIAN et al., 2020; TALAIE et al., 2020) apresentaram dados sobre efeitos favoráveis utilizando tratamento de HCQ, com ou sem azitromicina, entre eles: prevenção da progressão radiológica, maior cura virológica, menor tempo para recuperação clínica, eliminação viral, conversão negativa de PCR e melhora dos sintomas. Dezesete RS (CHOWDHURY et al., 2020; DAS et al., 2020; RODRIGO et al., 2020; PATEL et al., 2020; FIOLET et al., 2020; KASHOUR et al., 2020; ELSAWAH et al., 2020; PATHAK et al., 2020; CORTEGIANI et al., 2020a; SARMA et al., 2020; ZHONG et al., 2020; SIEMIENIUK et al., 2020; JUUL et al., 2020; LIU W., et al., 2020; CHANDRASEKAR et al., 2020; TALAIE et al., 2020; PUTMAN et al., 2020) apresentaram resultados indiferentes para mortalidade, taxa de conversão negativa, tempo de eliminação viral, tempo de internação, tempo de resolução de sintomas, necessidade de ventilação mecânica, admissão na UTI, risco de hospitalização e agravamento da doença, quando comparado o tratamento com HCQ à outros tratamentos. Nove RS (DAS et al., 2020; PATEL et al., 2020; FIOLET et al., 2020;

KASHOUR et al., 2020; ELSAWAH et al., 2020; CHEN et al., 2020; CORTEGIANI et al., 2020a; CHANDRASEKAR et al., 2020; MISRA et al., 2020) apresentaram dados favoráveis ao grupo controle em relação à cura virológica, depuração viral, recuperação clínica e mortalidade. O desfecho mortalidade foi relacionado negativamente à combinação HCQ com azitromicina, presente em 4 RS (PATEL et al., 2020; FIOLET et al., 2020; KASHOUR et al., 2020; MISRA et al., 2020). Oito RS (DAS et al., 2020; RODRIGO et al., 2020; SARMA et al., 2020; FAJGENBAUM et al., 2020; MISRA et al., 2020; TALAIE et al., 2020; PUTMAN et al., 2020; RAZMI et al., 2020) mostraram dados inconclusivos sobre tratamento com HCQ. Dezesesseis RS incluíram descrição dos EAs relacionados ao tratamento (CHOWDHURY et al., 2020; DAS et al., 2020; KASHOUR et al., 2020; ELSAWAH et al., 2020; PRODRAMOS et al., 2020; PATHAK et al., 2020; CHEN et al., 2020; CORTEGIANI et al., 2020a; SARMA et al., 2020; ZHONG et al., 2020; SIEMIENIUK et al., 2020; JUUL et al., 2020; LIU W., et al., 2020; CHANDRASEKAR et al., 2020; MISRA et al., 2020; RAZMI et al., 2020), incluindo sintomas leves como náuseas, vômitos e indicadores de função hepáticas anormais transitórias, distensão abdominal, diminuição do apetite, sintomas dermatológicos, visão turva, anemia, hipoglicemia, cefaléia, e sintomas graves como embolia pulmonar, infecção da corrente sanguínea, prolongamento do QT, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, arritmias malignas, parada cardíaca e morte.

5.4.2 Cloroquina

Três RS (CHOWDHURY et al., 2020; SINGH et al., 2020a; KASHOUR et al., 2020) apresentaram resultados favoráveis ao tratamento com CQ, com desfechos de redução na duração dos sintomas, melhora radiológica e menor tempo para eliminação viral. Quatro RS (CHOWDHURY et al., 2020; RODRIGO et al., 2020; KASHOUR et al., 2020; CORTEGIANI et al., 2020a) mostraram que o tratamento não apresenta diferença significativa para eliminação virológica, resultados negativos de PCR - quando comparado com LPV/r - e para mortalidade. Rodrigo et al. (2020) apresentaram resultado de mortalidade menor no grupo controle; o grupo intervenção que recebeu altas doses de CQ teve mortalidade maior que o controle que recebeu doses menores do mesmo fármaco. Duas RS (PUTMAN et al., 2020; RAZMI et al., 2020) mostraram resultados incertos com o uso de CQ em pacientes com COVID-19, apresentando resultados conflitantes para mortalidade e eliminação viral. Três estudos (KASHOUR et al., 2020; CORTEGIANI et al., 2020a; RAZMI

et al., 2020) apresentaram dados sobre EAs com a medicação, com possibilidade de aumento da mortalidade.

Em estudos *in vitro*, cloroquina e a hidroxicloroquina tiveram bons resultados inibindo as infecções dos 3 coronavírus - MERS-CoV, SARS-CoV e SARS-CoV-2. Nesses estudos, HCQ demonstrou inibir a replicação do vírus SARS-CoV-2 (ANDRADE et al., 2020). Porém, os antimaláricos parecem estar associados à EAs graves quando usados em pacientes com COVID-19. Seis RS (RODRIGO et al., 2020; PATEL et al., 2020; FIOLET et al., 2020; KASHOUR et al., 2020; CHANDRASEKAR et al., 2020, MISRA et al., 2020) apresentaram maior mortalidade com o uso dessas medicações.

Kriz et. al. (2020) relataram evidências de que CQ e HCQ não são eficazes para o tratamento da COVID-19 e também que a profilaxia com HCQ demonstrou não proporcionar nenhum benefício. Segundo a revisão da OPAS (2021a), esses tratamentos parecem não reduzir a mortalidade, nem apresentam melhora significativa no tempo de resolução dos sintomas, e podem estar associados a um pequeno aumento de EAs graves. Quanto ao uso profilático da HCQ, ela parece não reduzir significativamente o risco de infecção.

5.5 Corticosteróides

Dados com tratamentos com corticosteróides foram apresentados em 15 estudos. Cinco (YANG et al., 2020; ZHANG et al., 2020; CHANDRASEKAR et al., 2020; MISRA et al., 2020; RAZMI et al., 2020) apresentaram os resultados não especificando o tipo de corticosteróide usado. A metilprednisolona e a dexametasona foram os fármacos mais comuns presentes nas RS (SARKAR et al., 2020a; TLAYJEH et al., 2020; LI H., et al., 2020; HASAN et al., 2020; SINGH et al., 2020b; SIEMIENIUK et al., 2020; JULL et al., 2020; SUBRAMANIAN et al., 2020; TALAIE et al., 2020; PEI et al., 2020; PUTMAN et al., 2020). A prednisona aparece na revisão de Tlayjeh et al. (2020), a hidrocortisona e a prednisolona na de Li H, et al. (2020) e a hidrocortisona na de Subramanian et al. (2020).

Cinco RS (TLAYJEH et al., 2020; HASAN et al., 2020; SINGH et al., 2020b; SIEMIENIUK et al., 2020; JUUL et al., 2020) apresentaram resultados favoráveis ao tratamento com corticosteróides em comparação ao tratamento padrão, apesar de nenhuma das cinco RS terem descrito o TP, dentre eles o desfecho composto de redução da mortalidade, de admissão na UTI e de necessidade de ventilação mecânica, e de internação

hospitalar. Quatro (TLAYJEH et al., 2020; CHANDRASEKAR et al., 2020; MISRA et al., 2020; PEI et al., 2020) mostraram dados que não apresentam associação entre o tratamento e mortalidade, necessidade de ventilação mecânica e recuperação clínica. O tratamento comparador - não especificado nas RS - apareceu como favorável em quatro estudos (SARKAR et al., 2020a; TLAYJEH et al., 2020; ZHANG et al., 2020; PEI et al., 2020) em que a mortalidade, tempo de internação, e a síndrome respiratória foram menores no grupo controle, além da taxa de eliminação viral que foi maior neste grupo. Resultados incertos foram apresentados em sete revisões com desfechos na mortalidade utilizando-se metilprednisolona (SARKAR et al., 2020a), ou sem especificar o corticóide utilizado (LI, H., et al., 2020; PUTMAN et al., 2020; RAZMI et al., 2020); observando a redução dos sintomas sem especificar o fármaco usado (SUBRAMANIAN et al., 2020); ou apresentando estudos primários com resultados conflitantes entre benefícios e danos sem especificar o corticosteróide (SINGH et al., 2020b; YANG et al., 2020). Três estudos (SINGH et al., 2020b; ZHANG et al., 2020; JUUL et al., 2020) apresentaram EAs, como hiperglicemia, diabetes induzida por corticóide, e apenas um estudo especificou que tais efeitos ocorreram a partir do uso da dexametasona (JULL et al., 2020).

O tratamento com corticosteróides de algumas RS apresentou resultados conflitantes para mortalidade, redução no tempo de internação e eliminação viral. Cinco RS (TLAYJEH et al., 2020; HASAN et al., 2020; SINGH et al., 2020b; SIEMIENIUK et al., 2020; JUUL et al., 2020) apresentaram resultados favoráveis ao tratamento com corticosteróides na redução da mortalidade, quatro (TLAYJEH et al., 2020; CHANDRASEKAR et al., 2020; MISRA et al., 2020; PEI et al., 2020) apresentaram resultados indiferentes para esse desfecho, duas apresentaram mortalidade maior no grupo tratado com corticosteróide (SARKAR et al., 2020a; PEI et al., 2020), e quatro revisões (SARKAR et al., 2020a; LI, H., et al., 2020; PUTMAN et al., 2020; RAZMI et al., 2020) trazem resultados incertos. Duas revisões (SINGH et al., 2020b; SIEMIENIUK et al., 2020) analisaram que o tempo de internação foi menor no grupo tratado com corticosteróide, enquanto uma (SARKAR et al., 2020a;) apresentou tempo de internação menor no grupo controle. Dois estudos (SARKAR et al., 2020a; TLAYJEH et al., 2020) mostraram que o tempo de eliminação viral foi maior no grupo que recebeu corticosteróide, enquanto outras duas revisões (PUTMAN et al., 2020; RAZMI et al., 2020) trouxeram resultados incertos para esse desfecho. Kriz et. al. (2020) apresentou um ECR com 2.104 pacientes em que a dexametasona (6 mg por via oral ou intravenosa) reduziu a mortalidade. Mostraram outros dois estudos que apresentam resultados

que sugerem que o uso da metilprednisolona melhora os resultados clínicos e previne a piora das funções respiratórias.

Segundo Andrade et al. (2020, p. 3538) o uso de corticosteróides para pneumonias virais apresentou efeitos inconclusivos. Eles destacaram que a OMS recomendava que os corticosteróides só poderiam ser indicados quando ocorresse choque séptico, exacerbação da asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Porém, após a conclusão de ECRs - entre eles o RECOVERY com 2.104 pacientes no grupo dexametasona e 4.321 no TP - comparando corticosteróides (dexametasona, metilprednisolona ou hidrocortisona) com TP ou outros tratamentos, a revisão rápida da OPAS (2021a) sugere que os corticosteróides provavelmente reduzem a mortalidade [RR 0,89 (IC 95% 0,78-1,02); RD -1,8% (IC 95% -3,5% a 0,3%), confiança moderada], possivelmente reduzem a necessidade de ventilação mecânica invasiva [RR 0,84 (IC 95% 0,67-1,04); RD -2,8% (IC 95% -5,7% a 0,7%), confiança moderada] e podem melhorar o tempo até a resolução dos sintomas [RR 1,32 (IC 95% 1-1,75); RD 19,4% (IC 95%, 0% a 45,4%), baixa confiança]. Não observaram diferenças nos estudos utilizando dexametasona, metilprednisolona ou hidrocortisona para esses desfechos.

Uma revisão recente apresentou nove diretrizes clínicas desenvolvidas na China (n = 3), Espanha (n = 1), Polônia (n = 1), Coreia do Sul (n = 1), Estados Unidos da América (n = 1) e em painéis internacionais (n = 2), que recomendam o uso de corticóides em condições específicas, como para pacientes gravemente enfermos com COVID-19 (LUO et al., 2021).

5.6 Imunoterapias

Vinte revisões sistemáticas apresentaram resultados sobre imunoterapias: terapia de plasma convalescente (PC), imunoglobulina intravenosa (IMIV), interferon alfa/beta (IFN α/β), terapia de purificação de sangue (PS), terapia de células tronco mesenquimais do cordão umbilical (CTM) e os anticorpos tocilizumabe (TCZ), siltuximabe, anakinra, baricitinib.

5.6.1 Tocilizumabe

O tocilizumabe é um anticorpo que tem sido testado em pacientes graves que apresentam lesões pulmonares. Estudos observacionais mostraram resultados promissores na melhoria de resultados clínicos de pacientes com COVID-19 (KRIZ et al., 2020). Ele foi a imunoterapia com mais dados presentes nos estudos. Onze RS (POZO et al., 2020; ANTWI-AMOABENG et al., 2020; AZIZ et al., 2020; CORTEGIANI et al., 2020b;

MANSOURABADI et al., 2020; AMINJAFARI et al., 2020; FAJGENBAUM et al., 2020; MISRA et al., 2020; SUBRAMANIAN et al., 2020; TALAIE et al., 2020; RAZMI et al., 2020) apresentaram resultados favoráveis à intervenção com TCZ, com desfechos para recuperação clínica, diminuição da mortalidade, redução na taxa de ventilação mecânica em casos graves e melhora dos sintomas. Seis RS (AZIZ et al., 2020; CORTEGIANI et al., 2020b; LAN et al., 2020; CHANDRASEKAR et al., 2020; MISRA et al., 2020; TALAIE et al., 2020) mostraram que TCZ não apresentou diferença significativa na necessidade de ventilação mecânica, taxa de admissão na UTI, mortalidade e na recuperação clínica. Mansourabadi et al. (2020) apresentaram um estudo primário com resultados desfavoráveis ao tratamento com TCZ que indicou agravamento da doença após a intervenção. Cinco RS (POZO et al., 2020; CORTEGIANI et al., 2020b; ALZGHARI et al., 2020; LAN et al., 2020; PUTMAN et al., 2020) apresentaram dados incertos e conflitantes entre os estudos primários nos desfechos de melhora e taxa de mortalidade. Dados sobre EAs são apresentados em oito RS (POZO et al., 2020; ANTWI-AMOABENG et al., 2020; AZIZ et al., 2020; CORTEGIANI et al., 2020b; ALZGHARI et al., 2020; MANSOURABADI et al., 2020; LAN et al., 2020; RAZMI et al., 2020), incluindo hipertrigliceridemia, prolongamento do intervalo QT, alterações de enzimas hepáticas, aumento de infecções secundárias, efeitos hepatotóxicos e anafilaxia.

A revisão rápida da OPAS (2021a) apresenta resultados de 9 ECRs com 2.324 pacientes com COVID-19 severa, mostrando que o tratamento com tocilizumabe, em comparação com TP ou outros tratamentos, não reduz a mortalidade [RR 1,01 (IC 95% 0,77-1,32); RD 0,2% (IC 95% -3,7% a 5,1%), baixa confiança], mas pode reduzir a necessidade de ventilação mecânica [RR 0,77 (IC 95% 0,67-0,89); RD -4% (IC 95% -5,7% a -1,9%), confiança moderada].

5.6.2 Anakinra

Três RS (TALAIE et al., 2020; PUTMAN et al., 2020; RAZMI et al., 2020) apresentaram resultados favoráveis ao tratamento com anakinra, com diminuição da mortalidade e de necessidade de ventilação mecânica. Não houve dados de EAs para esta intervenção.

A esse respeito, Kriz et al. (2020) apresentam que a anakinra pode ajudar a reduzir a mortalidade, por inibir a inflamação sistêmica. A revisão rápida da OPAS (2021a) analisou

um ECR com pacientes COVID-19 de leve a moderada, comparando 59 deles tratados com anakinra com 55 tratados com TP (sem especificar qual). O resultado foi que a anakinra pode não melhorar o tempo de resolução dos sintomas e é incerto se ela afeta a mortalidade, a necessidade de ventilação mecânica ou aumenta os EAs graves. As evidências foram consideradas de baixa certeza e ressaltam que mais pesquisas são necessárias.

5.6.3 Baricitinib

Apenas Putman et al. (2020) trazem dados sobre o uso de baricitinib. Eles mostram que não há diferença significativa em relação aos pacientes transferidos à UTI com o uso da medicação.

Um relatório sugeriu resultados promissores com o tratamento com baricitinib, porém ele reconheceu a limitação devido ao pequeno tamanho da amostra e ao desenho do estudo que não era randomizado (KRIZ et al., 2020). Os resultados de um ECR com 1.033 pacientes moderados a graves mostrou que a combinação baricitinib e remdesivir, comparada a remdesivir combinado a placebo, pode reduzir a mortalidade, a necessidade de ventilação mecânica e o tempo para resolução dos sintomas. Devido a baixa confiança das evidências, recomendam mais pesquisas para confirmar ou descartar os achados (OPAS, 2021a).

5.6.4 Siltuximabe

A intervenção com siltuximabe apresentou desfecho de melhora dos sintomas em AminJafari et al. (2020). Enquanto Razmi et al. (2020) trazem resultados incertos em que um estudo primário apresentou resultados conflitantes na melhora clínica de 21 pacientes que receberam esse fármaco. A revisão de Cantini et al. (2020), publicada em dezembro de 2020, apresentou um estudo aberto, em que 30 pacientes com pneumonia COVID-19 moderada receberam siltuximabe e 30 do grupo controle foram tratados com TP (sem especificar qual). O risco de mortalidade em 30 dias foi significativamente menor no grupo siltuximabe (HR 0,462 (IC 95% 0,221- 0,965; p: 0,0399). Todavia, eles afirmaram que devido à falta de mais estudos e também ao pequeno tamanho da amostra os resultados com esse tratamento foram inconclusivos.

5.6.5 Plasma convalescente

A terapia de plasma convalescente (PC) é apresentada com resultados favoráveis em oito RS (SARKAR et al., 2020b; VALK et al., 2020; RAJENDRAN et al., 2020;

MANSOURABADI et al., 2020; AMINJAFARI et al., 2020; SUBRAMANIAN et al., 2020; TALAIE et al., 2020; RAZMI et al., 2020): diminuição da mortalidade, eliminação viral, melhora clínica, resolução das lesões pulmonares, aumento de anticorpos e melhora dos sintomas. Juul et al. (2020) e Talaie et al. (2020) mostraram que a terapia com PC não apresentou diferença significativa na taxa de mortalidade. Nenhum dos estudos trouxe resultados desfavoráveis a essa intervenção. E Valk et al. (2020) apresentaram resultados incertos nos desfechos de alta hospitalar, mortalidade e melhora dos sintomas. Três RS (SARKAR et al., 2020b; VALK et al., 2020; RAJENDRAN et al., 2020) apresentaram informações sobre EAs, como sobrecarga circulatória associada à transfusão, reações alérgicas graves, erupções cutâneas, mancha vermelha facial evanescente, choque anafilático grave.

Nas duas últimas décadas, a terapia de plasma convalescente foi usada com sucesso no tratamento da SARS e da MERS (WANG et al., 2021). No entanto, estes autores apresentam em seu trabalho resultados de metanálise de ECRs que mostram que não houve diferença estaticamente significativa entre o grupo tratado com PC e o grupo controle em relação a redução da mortalidade em pacientes com COVID-19 (OR 0,79, IC 95% 0,52-1,19, $I^2 = 28\%$) e melhora dos sintomas clínicos (OR 1,21, IC 95% 0,68-2,16; $I^2 = 0\%$). Porém, apresentam alguns ensaios não controlados e série de casos que apresentam resultados favoráveis de redução da mortalidade, melhora dos sintomas clínicos e eliminação viral em pacientes com COVID-19 tratados com PC dentro de dez dias da doença.

A revisão rápida da OPAS (2021a) apresenta resultados semelhantes na análise de dez ECRs, entre eles o RECOVERY com 10.460 pacientes: PC provavelmente não reduz a mortalidade [RR 1,02 (IC 95% 0,93-1,11); RD 0,3% (IC 95% -1,1% a 1,8%), confiança moderada] é incerto se ele reduz a ventilação mecânica invasiva [RR 0,78 (IC 95% 0,51-1,17); RD -3,8% (IC 95% -8,5% a 2,9%); muito baixa confiança] e é incerto se o PC afeta a resolução ou melhora dos sintomas [RR 1,03 (IC 95% 0,89 a 1,2); RD 1,8% (95% CI -6,7% a 12,1%); confiança muito baixa].

5.6.6 Interferons

A intervenção com interferons (IFN α/β) foi apresentada em quatro RS (MANSOURABADI et al., 2020; YU et al., 2020; LIU W., et al., 2020; FAJGENBAUM et al., 2020) com dados favoráveis a este tratamento nos desfechos de diminuição da carga viral,

menor tempo para PCR negativo, redução da hospitalização e melhora dos sintomas. Liu W., et al. (2020) mostraram informações sobre EAs nessa intervenção. Os estudos não apresentaram dados desfavoráveis, indiferentes e incertos para o tratamento com IFN α/β .

A revisão rápida da OPAS (2021a), relata que em cinco ECRs que incluíram 4.487 pacientes, em que se comparou o tratamento com interferon β -1a a tratamento padrão ou outros tratamentos, a metanálise indicou que a medicação possivelmente não reduz a mortalidade [RR 1.04 (IC 95% 0.88-1.23); RD 0.6% (IC 95% -1.9% a 3.7%), confiança moderada], não reduz a necessidade de ventilação mecânica invasiva [RR 0.98 (IC 95% 0.83-1.16); RD -0.3% (IC 95% -2.9% a 2.8%), confiança moderada], e é incerto se interferon β -1a afeta a resolução dos sintomas [HR 1,1 (IC 95% 0,64-1,87); RD 6% (IC 95% -21,8% a 52,7%), muito baixa confiança]. Em relação ao interferon beta-1b e ao interferon alfa-2b esta revisão rápida apresentou como incerteza os benefícios e danos potenciais desses tratamentos, recomendando a necessidade de mais pesquisas.

5.6.7 Imunoglobulina intravenosa

Duas revisões (MANSOURABADI et al., 2020; AMINJAFARI et al., 2020) apresentaram resultados favoráveis para imunoglobulina intravenosa (IMIV) nos desfechos de diminuição da mortalidade e de necessidade de ventilação mecânica, e melhora dos sintomas. Talaie et al. (2020) e Pei et al. (2020) demonstraram que a intervenção não apresentou diferença significativa na diminuição da mortalidade. E Razmi et al. (2020) mostraram resultados incertos com informações favoráveis, indiferentes e de eficácia incerta na recuperação de pacientes graves em que foi administrada a IMIV. Nenhum dado desfavorável ou de EAs foi apresentado nas revisões. Parece incerto se o tratamento com imunoglobulina intravenosa pode reduzir a mortalidade e auxiliar na recuperação clínica dos pacientes.

Esses resultados estão de acordo com a análise de três ECRs apresentadas pela revisão rápida da OPAS (2021a), que apresenta a IMIV como tratamento incerto em relação a potenciais benefícios e danos aos pacientes com COVID-19. Ressaltam que mais estudos são necessários para avaliar essa opção terapêutica.

Luo et al. (2021) apresentaram seis protocolos e ressaltaram que maioria deles não preconiza o uso de imunoglobulinas, porém, recomendam que o tratamento pode ser usado para aumentar os níveis de imunoglobulina em pacientes em estado crítico ou idosos com COVID-19.

5.6.8 Células tronco mesenquimais e purificação do sangue

As RS de Mansourabadi et al. (2020) e Razmi et al. (2020) apresentaram apenas dados favoráveis com a utilização da terapia de células tronco mesenquimais do cordão umbilical (CTM). Diminuição no tempo para PCR negativo, da necessidade de ventilação mecânica, da taxa de mortalidade e melhora dos sintomas clínicos e da função pulmonar são os desfechos mostrados.

Numa análise de séries e relatos de casos de pacientes tratados com CTM, Mahendiratta et al. (2021) sugerem que o tratamento apresentou capacidade de reduzir a inflamação sistêmica e proteger contra o vírus SARS-CoV-2. A OPAS (2021a), em sua revisão rápida, analisou três ECRs que utilizaram o transplante de células-tronco mesenquimais e apresentou como incerto os benefícios e danos dessa intervenção. Os dois estudos ressaltam que mais pesquisas são necessárias para se ter uma melhor dimensão da eficácia e segurança deste tratamento.

A terapia de purificação de sangue (PS) foi apresentada apenas na revisão de Razmi et al. (2020) e com dados favoráveis para os desfechos de melhora clínica e das inflamações.

5.7 Oxigenação por membrana extracorporeal

A RS de Haiduc et al. (2020) apresenta resultados inconclusivos para o tratamento com oxigenação por membrana extracorpórea (OME) veno-venosa (VV) ou veno-arterial (VA) comparando-a à ventilação mecânica convencional, uma vez que os estudos primários demonstraram dados favoráveis, dados desfavoráveis e dados de incerteza de eficácia utilizando OME em pacientes com COVID-19. A revisão apresenta dados sobre EAs, sendo os mais significativos a hemorragia e a distensão do ventrículo esquerdo e consequente aumento da pós-carga, na oxigenação por membrana extracorpórea veno-arterial.

Apesar de apenas uma revisão ter abordado esse tratamento, uma revisão recente sobre a qualidade e a consistência de protocolos para tratamento da COVID-19 inclui a oxigenação por membrana extracorporeal como um tratamento recomendado em sete guias de prática clínica, sendo dois de painéis internacionais, dois na China, um na Alemanha, um no Canadá e um sem especificar o país. No entanto, um protocolo mexicano presente nessa revisão não recomenda o uso de OME, pois recentes relatórios revelaram aumento da mortalidade em pacientes com COVID-19 utilizando esse tratamento (LUO et al., 2021).

5.8 Medicina Tradicional Chinesa

A Medicina Tradicional Chinesa (MTC) é avaliada em quatro RS (XIONG et al., 2020; FAN et al., 2020; LIU M., et al., 2020; LUO et al., 2020). Xiong et. al. (2020), em que a fitoterapia é uma de suas vertentes e é utilizada nos quatro estudos incluídos. Ela é composta por ervas naturais e produtos processados originados de fontes botânicas, minerais, animais, químicas e biológicas. Todas as RS avaliaram a intervenção com MTC junto ao tratamento padrão (antivirais, antibióticos, corticosteróides e/ou interferon) comparando-a ao grupo controle de tratamento padrão, ou tratamento apenas com MTC.

As quatro RS apresentaram dados favoráveis à intervenção combinada com tratamento padrão (antivirais, antibacterianos, antimaláricos, antiasmáticos, antiinflamatórios, imunomoduladores, oxigênio, terapia de suporte): melhora na eficácia clínica geral, melhora na tomografia computadorizada (TC) do pulmão, redução no tempo de internação hospitalar, melhora na pontuação total dos sintomas, melhora na taxa de conversão negativa do PCR, e menor taxa de agravamento dos pacientes com COVID-19. Uma RS (LIU M., et al., 2020) mostrou que a MTC combinada ao TP é mais eficaz que ela sozinha. Uma (XIONG et al., 2020) não mostrou diferença significativa entre os grupos para os desfechos de mortalidade, na variação de casos críticos a leves, na redução da febre, no tempo para desaparecimento da tosse, no número de leucócitos e no nível de linfócitos. Liu M., et al. (2020) apresentaram resultados incertos sobre o tratamento quando MTC é utilizada em combinação com arbidol. A combinação foi apresentada como eficaz, mas podendo aumentar a taxa de função hepática anormal. As quatro RS apresentaram dados sobre EAs, que se apresentaram principalmente como com sintomas gastrintestinais e alterações de função hepática.

Na China a MTC foi incluída no protocolo de tratamento da Covid-19. Um recente estudo apresentou resultados de dois estudos *in vitro* em que a MTC inibiu a replicação do SARS-CoV-2, de um estudo retrospectivo com redução da mortalidade em pacientes com COVID-19 que receberam esse tratamento, quatro ECRs, um estudo experimental e uma série de casos em que a MTC combinada ao TP (não especificado) aumentou a taxa de recuperação dos sintomas, a taxa de cura e encurtou o curso da doença (LI & XU, 2021).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão rápida incluiu 56 revisões sistemáticas sobre diversos tipos de tratamentos para COVID-19. A ausência de um tratamento específico para a COVID-19, demandou da comunidade científica um grande esforço para buscar terapias eficazes, e com poucos eventos adversos.

A maioria das revisões sistemáticas incluídas são voltadas ao tratamento farmacológico para a COVID-19, sendo que apenas cinco delas apresentaram resultados com terapias não farmacológicas, como a medicina tradicional chinesa e a oxigenação por membrana extracorporeal. Independente de ser farmacológico ou não o tratamento, a comparação entre os resultados e mesmo seu agrupamento para uma apresentação narrativa, representam um grande desafio tendo em vista a variação nos protocolos de intervenção, controle e nos desfechos analisados. No entanto, é possível observar que muitas revisões buscaram apresentar desfechos relacionados à redução da mortalidade, dos sintomas e da evolução para as formas graves da doença, avaliação do tempo de internação hospitalar, do tempo de permanência na UTI, da gravidade da condição, duração dos sintomas, da necessidade de ventilação mecânica invasiva, e eventos adversos.

Os resultados das revisões sistemáticas para cada um dos tratamentos identificados na elaboração desta revisão rápida, são, em grande maioria, inconclusivos, e a escolha de qualquer tratamento deve ser realizada com cautela, observando-se sua eficácia e também os riscos que apresenta.

Dentre os antivirais, a associação de LPV/r não apresentou resultados unânimes, com a maioria dos dados relatando efeitos incertos ou indiferentes, o que corrobora com a indicação não favorável ao seu uso pela OPAS (2021a). Remdessevir apresenta resultados promissores, levando à recomendação favorável para seu uso pela revisão da OPAS (2021a), apesar de alguns estudos demonstrarem que seu uso é indiferente em relação ao controle. Umiferovir com ou sem associação apresenta resultados incertos. Apesar de alguns resultados promissores para alguns desfechos, o uso de favipiravir também é considerado como incerto. Outros antivirais como baloxavir e oseltamivir foram analisados em poucos estudos.

Os antibióticos, inclusive a azitromicina, apresentaram resultados incertos para os desfechos estudados.

Os resultados desta revisão rápida mostram que a maioria dos estudos apresentou resultados incertos, não favoráveis, especialmente a hidroxicloroquina, ou indiferentes em relação ao controle, além de muitos relatos sobre efeitos adversos. O uso dos antimaláricos, cloroquina e hidroxicloroquina, não é recomendado pela OMS/OPAS.

As RS incluídas nesta revisão rápida apresentaram dados variáveis sobre os resultados do uso de corticosteróides para o tratamento da COVID-19, entre favoráveis, indiferentes em relação aos controles e não favoráveis. No entanto, a recomendação atual da OMS/OPAS mostra-se favorável ao uso dos corticosteróides para tratamento da COVID-19, após a divulgação dos resultados de um megatrial, em que são apresentados resultados positivos para desfechos de mortalidade, necessidade de ventilação mecânica e tempo para resolução dos sintomas.

Os resultados dessa revisão rápida ressaltam que é incerto se as imunoterapias apresentam benefícios ou danos para pacientes com COVID-19. A maioria dos estudos incluídos apresentaram amostras pequenas, e muitos sem um grupo comparador. Porém, a revisão da OPAS (2001b), atualizada em 17 de fevereiro, indica que o tocilizumabe provavelmente reduz a mortalidade e a necessidade de ventilação.

Poucas RS incluídas apresentaram resultados sobre as técnicas da medicina tradicional chinesa, em especial seu braço fitoterápico, para tratamento da COVID-19, mostrando resultados promissores.

A terapia de oxigenação por membrana extracorpórea apresentou resultados inconclusivos quando comparada à ventilação mecânica convencional, apesar de estudada em apenas uma revisão sistemática, tem sido frequentemente incluída em guias clínicos para o tratamento da doença. Todavia, um protocolo clínico não recomenda esse tratamento relatando aumento da mortalidade em pacientes com COVID-19.

É importante ressaltar que esta revisão rápida tem limitações, e os resultados aqui apresentados devem ser interpretados com cautela, considerando que se trata de uma doença muito recente e de grande interesse da comunidade científica.

Uma grande limitação, diz respeito à busca de estudos que foi realizada apenas uma vez, no dia 29 de outubro de 2020. Um novo acesso à mesma plataforma de estudos, realizada em 17 de fevereiro de 2021, identificou 204.981 estudos, sendo 1.322 revisões sistemáticas, ou seja, mais do que o dobro do número de revisões encontradas em outubro. Isso reflete a incrível capacidade da comunidade científica em se mobilizar para realizar estudos e produzir evidências para apresentar resultados, em curto espaço de tempo, sobre um tema extremamente relevante como a COVID-19. Outra limitação importante é a falta de avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas, que foi um dos atalhos escolhidos para a realização dessa revisão rápida, o que indica que os resultados devem ser interpretados com cautela.

Além disso, criou-se uma nova categoria de estudos, que possui a capacidade de se manter atualizada constantemente, quase em tempo real, que são as revisões sistemáticas vivas. Nesse sentido, os resultados desta revisão rápida devem ser considerados em face ao rápido surgimento de novos estudos que podem modificar as conclusões acerca da eficácia e segurança de várias intervenções aqui analisadas. É importante ressaltar que esta revisão rápida incluiu apenas revisões sistemáticas, por isso alguns tratamentos que têm sido motivo de polêmica, como a ivermectina, não foram identificados.

Estas considerações remetem à necessidade de escolher fontes confiáveis de informações sobre COVID-19 e acompanhar sistematicamente as contribuições de novos estudos que venham a ser realizados.

7 REFERÊNCIAS

Al-ABDOUH, A., et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Contemporary clinical trials**. v. 101, 106272. 7 jan. 2021, doi:10.1016/j.cct.2021.106272. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33422642/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

ALZGHARI, S. K, and VALERIE, S A. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. **Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology**. v. 127, 104380, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653220301220?via%3Dihub>.

Acesso em: 17 fev. 2021.

AMINJAFARI, Akram, and SORAYYA Ghasemi. The possible of immunotherapy for COVID-19: A systematic review. **International immunopharmacology**. v. 83, 106455, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576920309127>.

Acesso em: 17 fev. 2021.

ANDRADE, Keitty Regina Cordeiro de et al . Terapia medicamentosa para infecções por coronavírus em humanos: revisão sistemática rápida. **Ciência e saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 9, p. 3517-3554, set. 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232020000903517&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 15 fev. 2021.

ANTWI-AMOABENG, Daniel et al. Clinical outcomes in COVID-19 patients treated with tocilizumab: An individual patient data systematic review. *Journal of medical virology*. v. 92, n.11, p. 2516-2522, 2020. doi:10.1002/jmv.26038. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7280615/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

AZIZ, Muhammad et al. Efficacy of Tocilizumab in COVID-19: A Systematic review and Meta-Analysis. **Jornal of Medical Virology**. v. 93, n.3, p. 1620-1630, 2020. 10.1002/jmv.26509. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.26509>. Acesso em: 17 fev. 2021.

CANTINI, F., et al. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. *Drugs*, v. 80, n. 18, p. 1929-1946, 2020.

doi:10.1007/s40265-020-01421-w. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7568461/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

CHANDRASEKAR, Viveksandeep Thoguluva et al. Systematic review and meta-analysis of effectiveness of treatment options against SARS-CoV-2 infection. **Journal of medical virology**. v. 93, n.2, p. 775-785, 2020. doi:10.1002/jmv.26302. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26302>. Acesso em: 17 fev. 2021.

CHEN, Can et al. Safety of hydroxychloroquine in COVID-19 and other diseases: a systematic review and meta-analysis of 53 randomized trials. **European journal of clinical pharmacology**. v. 77, n.1, p. 13-24, 2020. doi:10.1007/s00228-020-02962-5. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-020-02962-5>. Acesso em: 17 fev. 2021.

CHOWDHURY, Md Sadakat et al. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19. **Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine**. vol. 27, N. 6, P. 493-504, 2020. doi:10.1111/acem.14005. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acem.14005>. Acesso em: 17 fev. 2021.

CORTEGIANI, A., et al. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review. **Pulmonology**. v. 27, n.1, p. 52-66, 2020. doi:10.1016/j.pulmoe.2020.07.003. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7369580/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

CORTEGIANI, A., et al. Update I. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine/hydroxychloroquine for COVID-19. **Journal of critical care**. v. 59, p. 176-190, 2020. doi:10.1016/j.jcrc.2020.06.019. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7351664/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

DAS, Saibal et al. An Updated Systematic Review of the Therapeutic Role of Hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). **Clinical drug investigation**. v. 40, n. 7, p. 591-601, 2020. doi:10.1007/s40261-020-00927-1. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255448/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

DAVIES, Miranda et al. Remdesivir in Treatment of COVID-19: A Systematic Benefit-Risk Assessment. **Drug safety**. v. 43, n. 7, p. 645-656, 2020. doi:10.1007/s40264-020-00952-1.

Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-020-00952-1>. Acesso em: 17 fev. 2021.

ELSAWAH, Hozafa Khalil et al. Hydroxychloroquine for treatment of nonsevere COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **Journal of medical virology**. 10.1002/jmv.26442, 18 agosto 2020, doi:10.1002/jmv.26442. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26442>. Acesso em: 17 fev. 2021.

FAJGENBAUM, David C et al. Treatments Administered to the First 9152 Reported Cases of COVID-19: A Systematic Review. **Infectious diseases and therapy**. v. 9, n.3, p. 435-449, 2020. doi:10.1007/s40121-020-00303-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7251321/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

FAN, Arthur Yin et al. Chinese herbal medicine for COVID-19: Current evidence with systematic review and meta-analysis. **Journal of integrative medicine**. v. 18, n.5, p. 385-394, 2020. doi:10.1016/j.joim.2020.07.008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834293/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

FIOLET, Thibault et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. **Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 27, n. 1, p. 19-27, 2020. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.022. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(20\)30505-X/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(20)30505-X/fulltext). Acesso em: 17 fev. 2021.

FREDIANSYAH, Andri et al. Remdesivir and its antiviral activity against COVID-19: A systematic review. **Clinical epidemiology and global health**, v. 9, p. 123-127, 2020. doi:10.1016/j.cegh.2020.07.011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7410793/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

HAIDUC, Ana Alina et al. Role of extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19: A systematic review. **Journal of cardiac surgery**. v. 35, n.10, p. 2679-2687, 2020. doi:10.1111/jocs.14879. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocs.14879>. Acesso em: 17 fev. 2021.

HASAN, Syed Shahzad et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. **Expert review of respiratory medicine**. v. 14, n.11, p. 1149-1163, 2020. doi:10.1080/17476348.2020.1804365. Disponível em: <https://pure.hud.ac.uk/en/publications/mortality-in-covid-19-patients-with-acute-respiratory-distress-sy>. Acesso em: 17 fev. 2021.

HUANG, Dong et al. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. **Journal of medical virology**, 10.1002/jmv.26256, 3 julho 2020. doi:10.1002/jmv.26256. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361300/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

HUSSAIN, Nafisa et al. The effect of antivirals on COVID-19: a systematic review. **Expert review of anti-infective therapy**, p. 1-14, 20 outubro 2020. doi:10.1080/14787210.2021.1823832. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2021.1823832>. Acesso em: 17 fev. 2021.

JUUL, Sophie et al. Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). **PLoS medicine**. v. 17, n.9 e1003293. 17 setembro 2020, doi:10.1371/journal.pmed.1003293. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003293>. Acesso em: 17 fev. 2021.

KASHOUR, Zakariya et al. Efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**. v. 76, n.1, p. 30-42, 2020. doi:10.1093/jac/dkaa403. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7665543/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

KRIZ C., et al. (editores) **BREAKING DOWN COVID-19: A Living Textbook**. Publication of First Medicine and Global Clinical Partners, 2020. Disponível em: http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_6172.pdf. Acesso em: 17 fev. 2021.

LAN, Shao-Huan et al. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **International journal of antimicrobial agents**. v. 56, n.3, 106103, 2020.

doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106103. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7377685/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

LI, Huan et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. **Leukemia**. v. 34, n.6, p. 1503-1511, 2020. doi:10.1038/s41375-020-0848-3. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0848-3.pdf?origin=ppub>. Acesso em: 17 fev. 2021.

LI, Jg., XU, H. Chinese Medicine in Fighting against Covid-19: Role and Inspiration. **Chinese Journal of Integrative Medicine**. V. 27, p. 3-6, 2021. <https://doi.org/10.1007/s11655-020-2860-x>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11655-020-2860-x>. Acesso em: 17 fev. 2021.

LIMA, William Gustavo et al. The potential of drug repositioning as a short-term strategy for the control and treatment of COVID-19 (SARS-CoV-2): a systematic review. **Archives of virology**. v. 165, n.8 p. 1729-1737, 2020. doi:10.1007/s00705-020-04693-5. Disponível em: <http://europemc.org/article/PMC/7276657>. Acesso em: 17 fev. 2021.

LIU, Ming et al. Efficacy and safety of herbal medicine (Lianhuaqingwen) for treating COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Integrative medicine research**. v. 10, n.1, 100644, 2020. doi:10.1016/j.imr.2020.100644. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7441862/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

LIU, Wei et al. Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. **CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**. v. 192, n.27, p. 734-744, 2020. doi:10.1503/cmaj.200647. Disponível em: <https://www.cmaj.ca/content/192/27/E734>. Acesso em: 17 fev. 2021.

LUO, Xufei, et al. Consistency of recommendations and methodological quality of guidelines for the diagnosis and treatment of COVID-19. **Journal of evidence-based medicine**, 10.1111/jebm.12419. 9 fevereiro 2021, doi:10.1111/jebm.12419. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jebm.12419>. Acesso em: 17 fev. 2021.

LUO, Xufei et al. The add-on effect of Chinese herbal medicine on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Phytomedicine : international journal of phytotherapy and**

phytopharmacology. 153282. 11 julho 2020, doi:10.1016/j.phymed.2020.153282. Disponível em: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc7831541>. Acesso em: 17 fev. 2021.

MAHENDIRATTA, S., et al. Stem cell therapy in COVID-19: Pooled evidence from SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV and ARDS: A systematic review. **Biomedicine & pharmacotherapy**. v. 137, 111300. 28 jan. 2021, doi:10.1016/j.biopha.2021.111300. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7843034/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

MANSOURABADI, Amir Hossein et al. The immune system as a target for therapy of SARS-CoV-2: A systematic review of the current immunotherapies for COVID-19. **Life sciences**. v. 258, 118185, 2020. doi:10.1016/j.lfs.2020.118185. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7395832/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

MENDES, B. S. et al. COVID-19 & SARS. **Revista Ulakes**, v. 1, p. 41-49, 2020. Disponível em: <http://revistas.unilago.edu.br/index.php/ulakes/article/view/269>. Acesso em: 01 março de 2021.

MISRA, Shubham et al. Efficacy of various treatment modalities for nCOV-2019: A systematic review and meta-analysis. **European journal of clinical investigation**. v. 50, n.11, 13383, 2020. doi:10.1111/eci.13383. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13383>. Acesso em: 17 fev. 2021.

MOHER D, et al. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Disponível em: www.prisma-statement.org. Traduzido por: Taís Freire Galvão e Thais de Souza Andrade Pansani; retro-traduzido por: David Harrad. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 24, n. 2, p. 335-342, jun. 2015. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742015000200017&lng=pt&nrm=iso. Acesso em 18 jan. 2021.

ORGANIZAÇÃO Mundial da Saúde (OMS). Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Folha informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil, Brasília (DF): 2020a (atualização set. 2020). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 23 de set. 2020.

ORGANIZAÇÃO Mundial da Saúde (World Health Organization). Commentaries: Off-label use of medicines for COVID-19 (Scientific brief, 31 March 2020) [Internet]. Geneva, 2020b. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19#:~:text=The%20use%20of%20licensed%20medicines,diseases%20should%20be%20avoided>. Acesso em: 17 fev. 2021.

ORGANIZAÇÃO Mundial da Saúde (World Health Organization). Geneva, 2021. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 17 fev. 2021.

VIGILANCIA POSTERIOR A LA AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS MÉDICOS DURANTE UNA EMERGENCIA PANDÉMICA. Washington, D.C.; Organización Panamericana de la Salud; jul. 2020a. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52513/OPSHSSMTCOVID-19200026_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y. Acesso em : 23 de setembro de 2020.

LISTA DE MEDICAMENTOS ESENCIALES PARA EL MANEJO DE PACIENTES QUE INGRESAN A UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS CON SOSPECHA O DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE COVID-19. Washington, D.C.; Organización Panamericana de la Salud; abr. 2020b (atualização ago. 2020). Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52603/OPSIMSHSSCOVID-19200031_spa.pdf?sequence=6&isAllowed=y. Acesso em: 23 de setembro de 2020.

MANEJO DE CRISIS DURANTE EPIDEMIAS: ORIENTACIONES GENERALES PARA LAS AUTORIDADES REGULADORAS NACIONALES PARA COORDINAR LA RESPUESTA DE FORMA EFICIENTE. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; mai. 2020c. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52093/OPSHSSMTCOVID-19200014_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 23 de setembro de 2020.

DIRETRIZES LABORATORIAIS PARA O DIAGNÓSTICO E DETECÇÃO DE INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS (2019-NCOV). Brasil: Organização Pan-Americana da Saúde, fev. de 2020d. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51865>. Acesso em 17 fev. 2021.

ONGOING LIVING UPDATE OF COVID-19 THERAPEUTIC OPTIONS: SUMMARY OF EVIDENCE. Pan American Health Organization, atualizada em Jan. 2021a. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719?locale-attribute=pt>. Acesso em: 17 de fev. 2021.

ONGOING LIVING UPDATE OF COVID-19 THERAPEUTIC OPTIONS: SUMMARY OF EVIDENCE. Pan American Health Organization, atualizada em Fev. 2021b. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719?locale-attribute=pt>. Acesso em: 17 de fev. 2021.

OUZZANI, M., HAMMADY, H., FEDOROWICZ, Z. et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Review**, v. 5, n. 210, 2016. Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-016-0384-4>. Acesso em 17 fev. 2021.

PATEL, Tejas K et al. Does Adding of Hydroxychloroquine to the Standard Care Provide any Benefit in Reducing the Mortality among COVID-19 Patients?: a Systematic Review. **Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology**. v. 15, n. 3, p. 350-358, 2020. doi:10.1007/s11481-020-09930-x. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326306/>. Acesso em 17 fev. 2021.

PATHAK, Subodh Kumar et al. No benefit of hydroxychloroquine in COVID-19: Results of Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Diabetes & metabolic syndrome**. v. 14, n.6, p. 1673-1680, 2020. doi:10.1016/j.dsx.2020.08.033. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462641/>. Acesso em 17 fev. 2021.

PEI, Lei et al. Antiviral agents, glucocorticoids, antibiotics, and intravenous immunoglobulin in 1142 patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. **Polish archives of internal medicine**. v. 130, n.9, p. 726-733, 2020. doi:10.20452/pamw.15543. Disponível em: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/15543/>. Acesso em 17 fev. 2021.

PIRES BRITO, S. B.; BRAGA, I. O.; CUNHA, C. C.; PALÁCIO, M. A. V.; TAKENAMI, I. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia (Health Surveillance under Debate: Society, Science & Technology)** – Visa em Debate, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 54-63, 2020. DOI:

10.22239/2317-269x.01531. Disponível em:
<https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1531>. Acesso em:
 15 fev. 2021. Acesso em 17 fev. 2021.

POZO, Solis-García Del, J et al. A systematic review on the efficacy and safety of IL-6 modulatory drugs in the treatment of COVID-19 patients. **European review for medical and pharmacological sciences**. v. 24, n.13, p. 7475-7484, 2020. doi:10.26355/eurrev_202007_21916. Disponível em:
<https://www.europeanreview.org/article/21916>. Acesso em 17 fev. 2021.

PRODROMOS, C; RUMSCHLAG, T. Hydroxychloroquine is effective, and consistently so when provided early, for COVID-19: a systematic review. **New microbes and new infections**. v. 38, 2020. 100776. doi:10.1016/j.nmni.2020.100776. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2052297520301281>. Acesso em 17 fev. 2021.

PUTMAN, Michael et al. Antirheumatic Disease Therapies for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)**. 10.1002/art.41469. 2 agosto 2020, doi:10.1002/art.41469. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41469>. Acesso em 17 fev. 2021.

RAJENDRAN, Karthick et al. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. **Journal of medical virology**. v. 92, n.9, p. 1475-1483, 2020. doi:10.1002/jmv.25961. Disponível em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25961>. Acesso em 17 fev. 2021.

RAZMI, Mahdiah et al. Immunomodulatory-based therapy as a potential promising treatment strategy against severe COVID-19 patients: A systematic review. **International immunopharmacology**. v. 88, 106942, 2020. doi:10.1016/j.intimp.2020.106942. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576920321354>. Acesso em 17 fev. 2021.

RODRIGO, C et al. Clinical evidence for repurposing chloroquine and hydroxychloroquine as antiviral agents: a systematic review. **Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**. v.

26, n. 8, p. 979-987, 2020. doi:10.1016/j.cmi.2020.05.016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7250111/>. Acesso em 17 fev. 2021.

SARKAR, Soumya et al. Are the steroids a blanket solution for COVID-19? A systematic review and meta-analysis. **Journal of medical virology**. 10.1002/jmv.26483, 3 setembro 2020a, doi:10.1002/jmv.26483. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26483>. Acesso em 17 fev. 2021.

SARKAR, Soumya et al. Convalescent plasma is a clutch at straws in COVID-19 management! A systematic review and meta-analysis. **Journal of medical virology**. v. 93, n.2, p. 1111-1118, 2020b. doi:10.1002/jmv.26408. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26408>. Acesso em 17 fev. 2021.

SARMA, Phulen et al. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. **Journal of medical virology**. v. 92, n.7, p. 776-785, 2020. doi:10.1002/jmv.25898. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262144/>. Acesso em 17 fev. 2021.

SIEMIENIUK, Reed Ac et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. **BMJ (Clinical research ed.)**. v. 370, m2980. 30 julho 2020, doi:10.1136/bmj.m2980. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7390912/>. Acesso em 17 fev. 2021.

SINGH, Awadhesh Kumar et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. **Diabetes & metabolic syndrome**. v. 14, n. 3, p. 241-246, 2020a. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.011. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/32247211>. Acesso em 17 fev. 2021.

SINGH, Awadhesh Kumar et al. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective. **Diabetes & metabolic syndrome**. v. 14, n.5, p. 971-978, 2020b. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.054. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320713/>. Acesso em 17 fev. 2021.

SUBRAMANIAN, Kaushik et al. Perspectives on the Early Quality of Evidence Guiding the Therapeutic Management of SARS-CoV-2: A Systematic Literature Review. **Advances in**

therapy. v. 37, n.10, p. 4107-4131, 2020. doi:10.1007/s12325-020-01460-5. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/32809210>. Acesso em 17 fev. 2021.

TALAIE, Haleh et al. Is there any potential management against COVID-19? A systematic review and meta-analysis. **Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences**. v. 28, n.2, p. 765-777, 2020. doi:10.1007/s40199-020-00367-4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7434334/>. Acesso em 17 fev. 2021.

THOMAS, J., NEWMAN, M., OLIVER, S. Rapid evidence assessments of research to inform social policy: Taking stock and moving forward. **Evidence & Policy: A Journal of Research, Debate and Practice**. v. 9, n. 1, p. 5-27, 2013. 10.1332/174426413X662572. Disponível em: <https://eric.ed.gov/?id=EJ1131696>. Acesso em 17 fev. 2021.

TLAYJEH, Haytham et al. Association of corticosteroids use and outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **Journal of infection and public health**. v. 13, n.11, p. 1652-1663, 2020. doi:10.1016/j.jiph.2020.09.008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120306638>. Acesso em 17 fev. 2021.

VALK, Sarah J et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. **The Cochrane database of systematic reviews**. v. 5, n.5, CD013600. 14 maio 2020. doi:10.1002/14651858.CD013600. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013600.pub3/full>. Acesso em 17 fev. 2021.

VERDUGO-PAIVA, Francisca et al. Lopinavir-ritonavir for COVID-19: A living systematic review. **Medwave**, v. 20, 15 julho 2020. doi:10.5867/medwave.2020.06.7966. Disponível em: <https://www.medwave.cl/link.cgi/English/Original/SystReviews/7966.act>. Acesso em 17 fev. 2021.

WANG, Y., et al. Convalescent plasma may be a possible treatment for COVID-19: A systematic review. **International immunopharmacology**, v. 91, 107262, 2021. doi:10.1016/j.intimp.2020.107262. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/articleSelectSinglePermRedirect=https%3A%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Fscience%2Farticle%2Fpii%2FS1567576920337292%3Fvia%253Dihub&key=adbe686aaa2c423d0a6ebb105ed6e8c778bd3c85>. Acesso em 17 fev. 2021.

XIONG, Xingjiang et al. Chinese herbal medicine for coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. **Pharmacological research**. v. 160, 105056, 2020. doi:10.1016/j.phrs.2020.105056. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7331568/>. Acesso em 17 fev. 2021.

YANG, Zhenwei et al. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of infection**. v. 81, n.1, p. 13-20, 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.062. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195158/>. Acesso em 17 fev. 2021.

YAO, Tian-Tian et al. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 6, p. 556-563, 2020. doi:10.1002/jmv.25729. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217143/>. Acesso em 17 fev. 2021.

YU, Chengjun et al. Evaluation of safety, efficacy, tolerability, and treatment-related outcomes of type I interferons for human coronaviruses (HCoVs) infection in clinical practice: An updated critical systematic review and meta-analysis. **International immunopharmacology**. v. 86, 106740, 2020. doi:10.1016/j.intimp.2020.106740. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7315954/>. Acesso em 17 fev. 2021.

ZHANG, John J Y et al. Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**. v. 71, n.16, p. 2199-2206, 2020. doi:10.1093/cid/ciaa576. Disponível em:

<https://academic.oup.com/cid/article/71/16/2199/5837140>. Acesso em 17 fev. 2021.

ZHONG, Han et al. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 - lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. **Pharmacological research**. v. 157, 104872, 2020. doi:10.1016/j.phrs.2020.104872. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192121/>. Acesso em 17 fev. 2021.

8 ANEXOS

Anexo 1 - Estudos excluídos e motivos da exclusão.

Título	Autores	Motivo exclusão
A potentially effective treatment for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of convalescent plasma therapy in treating severe infectious disease.	Sun et al.	Resultados apresentados em conjunto com estudos de outros coronavírus (SARS-CoV e MERS-CoV).
A Systematic Analysis of Studies on Corona Virus Disease 19 (COVID-19) from Viral Emergence to Treatment.	Misbah et al.	Apresenta apenas estudos <i>in vitro</i> .
A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of arbidol in the treatment of coronavirus disease 2019.	Wang et al.	Protocolo de estudo.
A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of western medicine routine treatment combined with Chinese herbal medicine in the treatment of COVID-19.	Wang et al.	Protocolo de estudo.
A systematic review of trial registry entries for randomized clinical trials investigating COVID-19 medical prevention and treatment.	Karlsen et al.	É uma revisão de estudos em andamento.
A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19.	Cortegiani et al.	Outro estudo incluído é atualização deste.
Aptamers, the bivalent agents as probes and therapies for coronavirus infections: A systematic review.	Torabi et al.	Não apresenta pacientes com COVID-19.
Decisiones en UCI basadas en la estrategia Living Systematic Review durante la pandemia de SARS-CoV-2. Resultados de una serie prospectiva de casos.	Carrasco et al.	Não é RS.
Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis.	Siemieniuk et al.	Outro estudo incluído é atualização deste.
Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review.	Hernandez et al.	Pacientes não confirmados com COVID-19.
Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective.	Halpin et al.	Não apresenta estudos com COVID-19.
Non-steroidal anti-inflammatory drugs in management of COVID-19: A systematic review on current evidence.	Youseffard et al.	Estudos incluídos não eram de pacientes com COVID-19.
Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review.	Pang et al.	Os estudos primários não são com COVID-19.
Remdesivir for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review of the Literature.	Musa et al.	Apresenta apenas resultados <i>in vitro</i> .
Review of trials currently testing treatment and prevention of COVID-19.	Fragkou et al.	É revisão dos estudos em andamento.
Should ACE2 be given a chance in COVID-19 therapeutics: A semi-systematic review of strategies enhancing ACE2.	Kaur et al.	Revisão de literatura, não é RS.
The effectiveness and safety of traditional Chinese medicine for the treatment of children with COVID-19.	Li et al.	Protocolo de estudo.

The mechanistic rationale of drugs, primary endpoints, geographical distribution of clinical trials against severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2: A systematic review.	Venkatesulu et al.	É revisão de estudos em andamento.
Tratamiento farmacológico en tiempos de incertidumbre: uso de la hidroxcloroquina/cloroquina en el tratamiento de COVID-19.	Mayayo-Vicente et al.	Overview, inclui revisão de outro artigo selecionado.
Vitamin C for COVID-19: A living systematic review.	Baladia et al.	Nenhum estudo foi considerado elegível, apenas cita alguns ECRs em andamento.
Will the antimalarial drug take over to combat COVID-19?	Sivabakya et al.	Não apresenta tratamento em pacientes com COVID-19.

Anexo 2 - Características das revisões sistemáticas incluídas, conforme tipo de tratamento.

ANTIVIRAIS

Autor / ano publicação ou aceite	Nº / país estudos	n total (I; C)	Intervenção	Controle	Favorável intervenção	Indiferente	Favorável controle	Incerto	EAs
Verdugo-Paiva / 15/07/2020 (publicado)	2 / China	250 (I: 133; C: 117)	LPV/r 200mg e 50mg, oral, 2x/d, + tratamento padrão; LPV/r, 400mg e 100mg, oral, 2x/d, + tratamento padrão.	Sem tratamento; Tratamento padrão.	Mortalidade LPV/r: 25% no grupo controle e 19.2% no intervenção (RR 0.77 (0.45-1.30); IC 95%). Tempo de estadia no hospital LPV/r: diferença média de 1 dia (0-3; IC 95%) entre os grupos, sendo o grupo controle com maior permanência. Risco de insuficiência respiratória LPV/r: 27.3% no grupo controle e 19.2% no intervenção (RR 0.56 (0.32-0.99); IC 95%). Ventilação Mecânica Invasiva LPV/r: 14.1% grupo intervenção 18% controle (RR 0.79 (0.41-1.49); CI 95%).	Oxigenação por membrana extracorpórea LPV/r: 2.0% em ambos os grupos (RR 1.01 (0.15 - 7.03; CI 95%) Tempo de negatificação do PCR para LPV/r: não houve diferença significativa entre os grupos.			Diarreia e náusea, astenia, dor abdominal, vômitos, dores de cabeça e erupções cutâneas. 2 estudos: 49,5% e 0% do grupo controle tiveram Eas graves em comparação com 48,4% e 35,3% do grupo intervenção (RR 2.42 (0.22-26.91); CI 95%).
Yao / 24/02/2020 (aceito)	4 / China	138 (I: 56; C: 82)	LPV/r	Sem medicação; Arbidol.	LPV/r: 4 pacientes, 3 melhoraram os sintomas associados à pneumonia, dois dos quais foram confirmados como COVID-19 negativos e	1 Estudo retrospectivo (134 pacientes): não houve diferença significativa entre os grupos LPV/r (n = 52), arbidol (n = 34) e controle (n = 48) na melhora dos			Diarreia, náusea e astenia foram as reações relatadas com mais frequência em pacientes

Hussain / 12/09/2020 0 (aceito)	16 / China, Singapur, ra, Hong Kong, Italia, Espanha, a, EUA, Japão, Áustria, França, Alemanha, Holanda, Canadá	1.196 (I: 905; C: 291)	LPV/r oral 400/100mg, por 14d + TP. LPV/r oral 200/50mg 2x/d. Umifenovir 200mg + LPV/r. Umifenovir 0,2g 3x/d. Remdesivir por 10d: 200mg i.v. (dia 1), 100mg (dia 2-10). LPV/r 400/100mg q12H + ribavirina 400mg q12H + IFN β -1b s.c. 3 doses em dias alternados por 14d. LPV/r 400/100mg, por 14d, 2x/d + IFN- α 5 milhões de U 2x/d. LPV/r 400/100mg q12H + umifenovir 0,2 g oral, 2x/d + MTC (Shufeng Jiedu capsula 2,08g, oral, 3x/d. LPV/r, 2x/d + IFNs 100.000 U/kg, 2x/d. LPV/r 200/50mg 2x/d + HCQ 200mg 2x/d. Oseltamivir 75mg 2x/d por 5d + metilprednisolon	Umifenovir oral 100mg 3x/d, 7-14d. LPV 400mg q12H - ritonavir oral 100mg q12H. LPV 400mg q12H - ritonavir 100mg q12H. Favipiravir [Dia 1: 1600mg; Dias 2-14: 600 mg 2x/d e IFN- α 5 milhões de U 2x/d. LPV/r dois comprimidos, 2x/d + umifenovir 200mg, 3x/d. HCQ 400mg/d.	tiveram alta, e um deles foi negativo para o vírus no primeiro teste.	1 EC não randomizado: LPV/r + IFNs pareceram mostrar melhores resultados no tratamento aos doentes. 1 Série de casos: Antivirais com hidroxiquina ou metilprednisolona pode reduzir o tempo de internação e pode melhorar os resultados clínicos.	sintomas ou na redução das cargas virais. A taxa negativa de ácido nucléico no dia sete foi 71,8%, 82,6% e 77,1%, respectivamente (P = 0,79).		LPV/r + hidroxiquina ou umifenovir precisa ser mais investigado, nenhuma conclusão confiável pôde ser feita, pois um estudo foi uma série de casos, e o outro não foi randomizado e também sujeito a viés.	recebendo terapia com LPV/r.
---------------------------------------	--	------------------------------	--	---	---	--	---	--	--	------------------------------

Huang/ 01/07/2020 0 (aceito)	12 / China	1.099 (I: 503; C: 596)	a 2 pts: 80mg por 3d, 40mg (dia 4-6), 20mg (dia 7-9); ou 1pt: 40mg por 5d, 20mg (dia 5-10). LPV/r 800/200mg/d + HCQ 400mg/d, ou darunavir (e cobicistate) 400mg/d.	Umifenovir	Taxa negativa de PCR no dia 14 (RR: 1,27; IC 95%: 1,04 a 1,55; $I^2 = 63\%$).	Não houve diferença significativa do tempo de conversão negativa para ácido nucleico entre o grupo umifenovir e o controle (MD: 0,09; IC 95%: -1,48 a 1,65; $I^2 = 89\%$). Taxa negativa de PCR no dia 7 (RR: 1,09; 95%; IC: 0,91-1,31; $I^2 = 44\%$). Desfecho composto: internação em unidade de terapia intensiva ou ventilação mecânica ou óbito - (RR: 1,20; IC 95%: 0,61-2,37; $I^2 = 38\%$). Desfechos secundários: taxa de alívio da febre no dia 7 (RR: 1,00; IC 95%: 0,91-1,10; $I^2 = 0\%$); taxa de alívio da tosse no dia 7 (RR: 1,00; IC 95%: 0,85 a 1,18; $I^2 = 0\%$); tempo internação hospitalar (MD: 1,34; IC 95%: -2,08 a 4,76; $I^2 = 97\%$).	Umifenovir foi seguro em pacientes com COVID-19 (RR para incidência de eventos adversos: 1,29; IC 95%: 0,57 a 2,92; $I^2 = 56\%$).		
Frediansy ah/ 25/07/2020 0 (aceito)	4 / China, EUA	298 (I: 219; C: 79)	Remdesivir, 299mg no dia 1, seguido de 100 mg/d	Placebo	237 pacientes (158 grupo remdesivir e 79 placebo). Redução não significativa do tempo necessário para atingir a melhora clínica. Mortalidade e tempo de depuração viral pacientes graves não foram significativamente diferentes de placebo.	Um dos estudos primários mostrou EAs mais frequentes no grupo remdesivir do que no grupo placebo.	Homem de 35 anos, a pneumonia melhorou após 7 dias de tratamento. 1 estudo maior descobriu que, após um curso de 10 dias de		

Davies/ 28/05/2020 (publicado)	2 / China	236 (I: 158; C: 78)	Remdesivir		Placebo	1 estudo observou um menor tempo estatisticamente significativo de recuperação em pacientes tratados com remdesivir (11 vs 15 dias; p <0,001). Redução não significativa do risco de mortalidade (8% vs 12%; p = 0,059).	1 estudo o benefício do tempo para a melhora clínica não foi estatisticamente significativo (21 vs 23 dias, HR 1,23, IC 95% 0,87 a 1,75). Ventilação invasiva e uso de oxigênio no dia 28 (1% vs 4% e 12% vs 17%, respectivamente).			tratamento com remdesivir, 68% (36 de 53) dos pacientes apresentaram melhora m clínica.	Menos EAs graves em pacientes tomando remdesivir (18%) em comparação com placebo (26%). Mais pacientes no grupo remdesivir descontinuaram o tratamento por causa de 1 EA em comparação com o placebo (12% vs 5%). A parada cardíaca foi relatada em um paciente no grupo remdesivir. Disfunção de múltiplos órgãos, choque séptico, lesão renal aguda e hipotensão também foram relatados como Eas entre pacientes que receberam remdesivir.
Zhong/ 24/04/2020 (aceito)	7 / China, França	644 (I: 342; C: 302)	LPV/r 400mg/100 mg, po q12h x 14d. LPV/r 400mg/100 mg, po q12h x 5d. Arbidol 0,2g po tid x 5d + spray de IFN-α2b e tratamento de suporte. Arbidol 200mg po q8h + LPV/r 400mg/100 mg po q12 h x 5-21d.		Tratament o de suporte. Cuidado padrão. Spray de IFN-α2b e tratament o de suporte. LPV/r 400mg/100mg po q12h x 5d + spray de IFN-α2b e tratamento de suporte. Arbidol 200mg po q8h + LPV/r 400mg/100 mg po q12 h x 5-21d.	LPV/r: mostrou maior porcentagem de melhora clínica e mortalidade numericamente menor em comparação com o tratamento padrão. Foi associada a menor permanência na unidade de terapia intensiva. Arbidol + LPV/r mostrou uma taxa de conversão negativa elevada significativa do teste de coronavírus em 7 dias e 14 dias, em comparação com o grupo de monoterapia com LPV/r. O grupo de terapia combinada exibiu uma melhora significativa na TC de tórax em 7 dias.	LPV/r - Não houve diferença no tempo até a melhora clínica, tempo desde a randomização até a morte, duração da oxigenoterapia e tempo de internação hospitalar. LPV/r ou arbidol não mostraram diferença na taxa de conversão negativa do teste de RNA em comparação com o controle, não observaram diferença no curso de tempo de defervescência e resolução das anormalidades pulmonares radiográficas.				LPV/r foi associada a mais eventos adversos gastrointestinais e eventos adversos menos graves. Os efeitos adversos incluem níveis elevados de bilirrubina, distúrbios gastrointestinais em ambos os grupos; grupo arbidol e LPV/r e o grupo LPV/r.

Zhang / 14/05/2020 (publicado)	45 / China, Cingapura, Coréia do Sul e Hong Kong	5.119 (I: 3.040; C: 2.079)	LPV/r	Combinações antivirais (oseltamivir, ganciclovir, ribavirina e arbidol) ou NE, com ou sem antibiótico.	Remdesivir: Melhorias nos achados de imagem pulmonar e aumento da pressão de oxigênio foram observados após o tratamento com remdesivir.	8 estudos, 633 participantes LPV/r, 13 estudos, 2.079 participantes outras combinações antivirais ou NE. Taxa geral de mortalidade foi de 5,7%. Taxa geral de SDR: 20,2%. Na análise de subgrupo, o grupo LPV/r teve uma taxa mais baixa de SDR, embora essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa (15,6% vs 24,2%, P=0,49). A taxa de mortalidade foi comparável entre os grupos LPV/r e controle (6,2% vs 5,5%, respectivamente; P=0,93). LPV/r não aumenta a eficácia do tratamento padrão.				
Lima / 08/06/2020 (publicado)	5 / China, EUA	250 (I: 150; C: 100)	LPV/r 400/100mg, oral. LPV/r 400/100mg, q12h, oral, + umifenovir 200mg, q12h, oral. Remdesivir. Ganciclovir e Oseltamivir. Solução contendo umifenovir (20,0%), LPV/r (17,4%) e IFN (19,4%) por inalação.	Tratamento padrão (suplementação de oxigênio, ventilação não invasiva e invasiva, antibiótico, suporte vasopressor, terapia de substituição renal e OME)		LPV/r: Apenas os cuidados de suporte (oxigênio, controle de fluidos e ventilação mecânica) foram associados à recuperação do paciente.	LPV/r: A combinação de LPV/r com arbidol torna difícil associar o efeito antiviral observado ao LPV/r ou ao seu efeito sinérgico com o arbidol.			
Siemieniuk / 04/09/2020 (aceito)	41 / China, Espanha, Brasil, EUA, Canadá, Reino Unido, Turquia, Itália, Alemanha, Hong Kong,	16.588 (I: NE; C: NE)	LPV/r 200mg e 50mg 2x/d por 7-10d. LPV/r 200mg e 50mg 2x/d por 7-14d. LPV/r 400mg e 100mg 2x/d por 7-14d. LPV/r 400mg e 100mg 2x/d por 14d + ribavirina 400mg 2x/d por	Tratamento padrão	LPV/r vs TP: duração hospitalização foi mais curta em pacientes que receberam LPV/r (diferença média -1,33 dias, -2,38 a -0,29). Remdesivir: mortalidade: A meta-análise da rede de efeitos fixos mostrou que menos pacientes randomizados para remdesivir (probabilidade proporcional 0,64, 0,43 a 0,94; diferença de risco 91 a menos por 1000, 154 a menos a 14 a menos) morreram do que	Eliminação viral em 7 dias: 11 ECR, 876 participantes. LPV/r, remdesivir e TP. Não se encontrou evidência de que qualquer uma das intervenções aumentou a taxa de eliminação viral. Duração hospitalização: Em comparação com o TP, não houve evidência de que remdesivir (confiança baixa) diminua o tempo de internação.	Ventilação mecânica: Em comparação com o tratamento padrão, a evidência era menos certa para remdesivir (OR 0,78, 0,57 a 1,08; diferença de	13 ECR, 1.938 participantes. O remdesivir não resultou em aumento substancial nos EAs levando à descontinuação do medicamento em comparação com o TP (OR 1,27, 0,51 a 4,07; diferença de risco 4 a mais por 1000, 7 a menos a 43 a mais).		

	Singapura, Coreia do Sul, Taiwan, Grécia, Irã, Dinamarca, México, Japão.	15.496 (I: 5.892; C: 9.604)	14d + IFN beta-1b, 1-3 ml em dias alternados. Remdesivir 100mg/d por 5d, ou por 10d.		aqueles randomizados para TP. Tempo para a resolução dos sintomas: remdesivir (diferença média -2,62 dias, intervalo de credibilidade de 95% -4,30 a -0,56) e LPV/r (-1,12 dias, -2,06 a -0,37) tiveram uma duração dos sintomas mais curta do que os pacientes de TP.				risco 23 a menos por 1000, 47 menos a 8 mais; confiança baixa).	
Jul/17/09/2020 (publicado)	33 / NE		LPV/r + tratamento padrão. Remdesivir.	Tratamento o padrão. Placebo.	Mortalidade por todas as causas: remdesivir: meta-análise de efeito fixo mostrou evidências de um efeito benéfico de remdesivir versus placebo em todas as causas de mortalidade (RR 0,67; IC 95% 0,47-0,96; p = 0,03; I² = 58%; 2 ensaios; confiança muito baixa) Tempo para melhora/recuperação clínica: remdesivir: meta-análise de efeitos aleatórios mostrou evidências de efeitos benéficos de remdesivir versus placebo no tempo para melhora clínica (razão log das médias -0,28; IC 95% -0,55 a -0,02; p = 0,04; I² = 0%; 2 ensaios; confiança muito baixa).	Mortalidade por todas as causas: remdesivir: meta-análise de efeitos aleatórios não mostrou nenhuma evidência de diferença entre remdesivir e placebo em todas as causas de mortalidade (RR 0,74; IC 95% 0,40-1,37; p = 0,34, I² = 58%; 2 ensaios; confiança muito baixa).			(LPV/r): meta-análise de efeitos aleatórios não mostrou nenhuma evidência de diferença entre LPV/r vs TP em EAs graves (RR 0,64; IC 95% 0,39-1,04; p = 0,07, I² = 0%; 2 ensaios; confiança muito baixa). A meta-análise de efeitos aleatórios não mostrou nenhuma evidência de diferença entre LPV/r vs TP em EAs não graves (RR 1,14; IC 95% 0,85-1,53; p = 0,38, I² = 75%; 2 ensaios; confiança muito baixa). Remdesivir: A meta-análise de efeitos aleatórios mostrou evidências de um efeito benéfico de remdesivir vs placebo em EAs graves (RR 0,77; IC 95% 0,63-0,94; p = 0,009, I² = 0%; 2 ensaios; confiança muito baixa). A meta-análise de efeitos aleatórios não mostrou nenhuma evidência de diferença entre remdesivir vs placebo em EAs não graves (RR 0,94; IC 95% 0,80-1,11; p = 0,48, I² = 29%; 2 estudos; confiança baixa).	

Liu/ 06/07/2020 (publicado)	12 / China, EUA, França	1.931 (I: NE; C: NE)	LPV/r 200mg/50mg. LPV/r 400/100mg por 14d, ou por 10d ou mais. Umifenovir 200mg por 7-14d. Favipiravir 1.600mg no dia 1 e 600mg nos dias 2-14 + IFN-α 60µg por inalação de aerossol. Favipiravir 1.600 mg no dia 1 e 600mg para 7-10d.	LPV/r 200mg/500mg. 500mg nos dias 1-14 + IFN-α 60µg por inalação de aerossol. Sem LPV/r. Umifenovir 200mg por 7-10d.	LPV/r: 1 ECR, 199 participantes graves. 1 ECR, 28 participantes não graves. 1 estudo observacional, 120 participantes com gravidade mista. Para pacientes graves, LPV/r pode resultar em pequena redução na mortalidade (RD 2,4% menos mortes, IC 95% redução de 5,7% para aumento de 3,1%) e reduções no tempo de permanência na UTI (RD 5d mais curto, CI 95%, 0-9d) e permanência hospitalar (RD 1d mais curto, CI 95% 0-2d). Umifenovir: 1 estudo observacional, 504 participantes com gravidades mistas relatou grande diminuição na mortalidade entre aqueles que receberam umifenovir (OR 0,18, IC 95% 0,08-0,45). Favipiravir: 1 ECR, 236 participantes com gravidade mista (88,6% não grave) comparou favipiravir x umifenovir, relatou um possível aumento na recuperação clínica no dia 7 com favipiravir (RR 1,18, IC 95% 0,95-1,48). 1 estudo não randomizado que envolveu 80 participantes não graves comparou favipiravir a LPV/r e relatou aumento da depuração viral no dia 7 com favipiravir (HR 3,43, IC 95%, 1,16-10,15).			Umifenovir: 1 ECR, 23 participantes com doença COVID-19 não grave forneceu evidências limitadas de efeitos incertos do tratamento com umifenovir na eliminação viral no dia 14, alívio da tosse no dia 7, febre no dia 7 e progressão para doença grave. LPV/r: houve evidência de qualidade muito baixa de efeitos incertos de LPV/r no alívio da tosse no dia 7, progressão para doença grave, febre no dia 7 e tempo de internação hospitalar.	LPV/r: 1 ECR, 194 participantes graves, e outro ECR, 28 participantes não graves não relataram diarreia em seus grupos de controle. A incidência de diarreia no grupo de intervenção foi de 6,0% (IC 95% 1,7% a 10,4%). O 1º ECR relatou que LPV/r provavelmente aumentou a náusea (MD 9,5%, IC 95%, 3,6% a 15,4%) e vômitos (DM 6,3%, IC 95%, 1,4% a 11,2%). Umifenovir: 1 ECR, 23 participantes com doença COVID-19 não grave, relatou que nenhum paciente nos grupos de tratamento ou controle teve diarreia ou diminuição do apetite (evidência de qualidade muito baixa).
Fajgenbaum/ 27/05/2020 (publicado)	155 / China, Afeganis- tão, França, Alemanha, Itália, Japão,	9.152 (I: NE; C: NE)	LPV/r com ou se IFN alfa/beta. Umifenovir. Oseltamivir	Favipiravir	Umifenovir: 1 estudo com 67 participantes revelou diminuição da mortalidade e melhora da alta hospitalar em pacientes tratados com umifenovir.	Tempo do paciente para resposta clinicamente significativa (TRCS). LPV/r: 1 ECR não relatou nenhum benefício além do padrão de tratamento. LPV/r + IFN: foram associados a TRCS médio de <2 semanas. Umifenovir demonstrou um	Tempo do paciente para resposta clinicamente significativa (TRCS). Oseltamivir (10 participantes, 10 estudos) foi associado ao TRCS		

Chandrasekar / 15/07/2020 (publicado)	Coreia, Escócia, Cingapura, Espanha, Taiwan, Reino Unido, EUA, Vietnã.	29 / China, França, Estados Unidos, Brasil, Coreia do Sul.	5.207 (I: 3.624; C: 1.583)	LPV/r. Baloxavir, marboxil. Favipiravir. Remdesivir	LPV/r. Outros NE.		TRCS de 10,9 (7,78) dias, embora o tamanho da amostra fosse baixo.	médio mais longo de 19,8 (10,62). Umifenovir: 1 ECR demonstrou maior melhora clínica em pacientes tratados com favipiravir do que umifenovir entre pacientes moderadamente enfermos.		16 estudos (n = 791) relataram a taxa de eventos adversos no grupo de intervenção com uma taxa combinada de eventos adversos de 23,3% (IC 95%: 12,1%-34,5%). 6 estudos (n = 754) compararam os grupos de intervenção e controle com taxas de eventos adversos combinados de 34% e 29,5%, respectivamente, sem diferença significativa entre os dois grupos (OR: 1,44; IC 95%: 0,70-2,94). Não houve diferença significativa para os estudos com antiviral.
---------------------------------------	--	--	----------------------------	---	-------------------	--	--	--	--	--

Misra / 18/08/2020 (publicado)	35 / China, EUA, Itália, França, Brasil, Hong Kong, Espanha, Grécia.	9.170 (I: 4.364; C: 4.088) NE: 718	LPV/r. Remdesivir. Arbidol.	Tratament o padrão. Placebo. Arbidol.	LPV/r vs controle: tempo médio mais curto (em dias) para a recuperação clínica no grupo LPV/r (SMD -0,32; IC 95% -0,57 a -0,06). Remdesivir vs placebo: melhor recuperação clínica geral (RR 1,17; IC 95%, 1,07-1,29) no grupo remdesivir.	dias no grupo intervenção (n = 451) e 16 (IQR: 14, 3-22) dias no controle (n = 263), sem diferença significativa (P = 0,25). Progressão para doença grave: 5 estudos relatam o resultado em ambos os grupos (n = 386), as taxas combinadas foram de 13,4% e 12,8% nos grupos de intervenção e controle, respectivamente, sem diferença significativa (OR: 1,19; IC 95%, 0,67-2,13, I ² = 0%).			LPV/r vs controle: sem associação significativa entre os dois grupos em termos de EAs totais (RR 1,73; IC 95%, 0,57 a 5,26). O gráfico de Labbé observou uma tendência de ocorrência de mais EAs em relação ao grupo LPV/r. LPV/r vs arbidol: O grupo LPV/r foi significativamente associado a EAs totais mais elevados (RR 2,25; IC 95%, 1,07 a 4,74). Arbidol vs controle: arbidol não foi associado à incidência do total de EAs (RR 1,80; IC 95%, 0,52 a 6,19). Remdesivir vs placebo: o remdesivir não foi associado a EAs totais (RR 0,91; IC 95%, 0,79 a 1,05).
Subramanian / 18/08/2020 (publicado)	22 / NE	2.649 (I: 2.086; C: 563)	LPV/r. Arbidol. Remdesivir.	Cuidados de suporte. Tratament o padrão. LPV/r. Sem medicam ento antiviral.					Remdesivir: 1 ECR, 237 participantes (158 remdesivir e 79 placebo). Sem diferença significativa no tempo de

									receberam ventilação invasiva e 5% (1 de 19) entre aqueles que não receberam. A evidência clínica inicial da eficácia do remdesivir é inconclusiva. Outros antivirais: 1 estudo de coorte prospectivo, 47 participantes tratados com LPV/r ou tratamento adjuvante. Resultados favoráveis com relação à redução da temperatura corporal em pacientes tratados com LPV/r em comparação com o tratamento adjuvante. 1 ECR, 50 participantes, LPV/r (34) e arbidol (16). Após 14 dias de tratamento, a cura virológica foi observada em todos os	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

Taliae / 18/08/2020 (publicad o)	45 / China, Itália, Estados Unidos, Coréia do Sul, Irã, Hong Kong, Qatar, Aleman ha, Cingapu ra, Espanh a, Taiwan, Japão, França.	5.724 (I: 3.161; C: 2.563)	Antivirais: LPV/r, remdesivir e baloxavir marboxil.	Tratament o padrão. Outros NE.			Melhora clínica: Com base na análise de subgrupo, antivirais (RR 1,13, IC 95% 1,01–1,26; I ² = 47%) mostrou um benefício notável neste resultado.		Ventilação mecânica: para antivirais (especialmente remdesivir e baloxavir marboxil) (RR 0,9, 95 % CI 0,73-1,1; I ² = 6,9%) sem diferença significativa. Mortalidade antivirais (especialmente LPV/r) redução não significativa na mortalidade, RR 0,83 (IC 95% 0,55–1,24).			pacientes tratados com arbidol, mas 15 (44,1%) pacientes tratados com LPV/r ainda apresentava m carga viral detectável. Em outro ECR, 86 participantes, grupos LPV/r (33), arbidol (34) e TP (16). Taxas semelhantes e duração da cura viroológica em todos os três grupos.	
Pei / 04/08/2020 (publicad o)	6 / China	1.142 (I: NE; C: NE)	Antiviral (oseltamivir, ganciclovir, LPV/r + IFN). LPV/r	NE			Antivirais: 5 estudos retrospectivos. 1 resumiu a proporção de uso de oseltamivir (66,7%), ganciclovir (40,3%), LPV/r (14,9%) e IFN α (10,9%).		Antivirais: 1 ECR, grupo LPV/r e grupo controle não encontrou diferença significativa na mortalidade (RR, 0,77; IC de 95%, 0,45-1,3; P = 0,33).				

				400mg/100mg, oral por 14.		Outro relatou a proporção de uso de LPV/r em sobreviventes (21%) e não sobreviventes (22%). Apenas um estudo relatou o intervalo de tempo mediano (intervalo interquartil [IQR]) entre o início da doença e o início do tratamento antiviral (14 [10–17] dias). Os resultados combinados dos 5 estudos: antivirais podem contribuir para o benefício de sobrevivência (OR, 0,42; IC 95%, 0,17–0,99; P = 0,048; I ² = 82,8%).				
--	--	--	--	------------------------------	--	---	--	--	--	--

ANTIBIÓTICOS

Autor / ano publicação ou aceite	Nº / país estudos 1ª	Nº total (I; C)	Intervenção	Controle	Favorável intervenção	Indiferente	Favorável controle	Incerto	EAs
Talaie / 18/08/2020 (publicado)	45 / China, Itália, Estados Unidos, Coreia do Sul, Irã, Hong Kong, Qatar, Alemanha, Cingapura, Espanha, Taiwan, Japão, França.	5.724 (I: 3.161; C: 2.563)	Antibióticos (NE).	Tratamento padrão.		Antibióticos não foram associados com o benefício de sobrevivência.			
Pei / 04/08/2020 (publicado)	6 / China	1.142 (I: NE; C: NE)	Antibióticos (NE).	NE		Antibióticos: 5 estudos retrospectivos compararam o uso de antibióticos entre não sobreviventes e sobreviventes, mas nenhum relatou os tipos de antibióticos, dosagem, tempo de início e duração da terapia. Os antibióticos não afetaram significativamente a mortalidade (OR, 1,13; IC 95%, 0,67–1,89; P = 0,64; I ² = 0%).			

ANTIMALÁRICOS

Autor / ano publicação ou aceite	Nº / país estudos 1ª	Nº total (I; C)	Intervenção	Controle	Favorável intervenção	Indiferente	Favorável controle	Incerto	EAs
Chowdhury 02/05/2020 (publicado)	7 / China e França	486 (I: 237; C: 149) - 100 NE	HCQ 600mg 1-10d ± AZT 500mg dia 1, 250mg 2-5d ± TP. HCQ 400mg 1-5d + TP. HCQ 400mg 1-5d + TP. HCQ 1.200mg 1-3d, 800mg 4-14d. HCQ 1.200mg 1-3d, 800mg 4-21d + TP	TP (com ou sem antivirais). LPV/r 400/100 mg 1-10d.	Cinco dos sete estudos mostraram resultados favoráveis para pacientes usando CQ ou HCQ.	Dois dos sete não mostraram nenhuma mudança em comparação com o controle.			Um estudo relatou pontos de significância no resultado de efeitos adversos (p = 0,0001)
Das 28/05/2020 (publicado)	12 / China, França, EUA	3.543 (I: 225; C: 234) - 3.084 NE	200mg HCQ 3x/d por 10d; ± AZT 500mg dia 1, 250mg, 2-5d. 200mg HCQ 2x/d por 5d + TP. 400mg HCQ por 5d + TP. 600mg HCQ 2x/d no dia 1, 400mg HCQ 1x/d por 4d ± AZT 500mg no dia 1, 250mg, 2-5d.	Tratamento padrão (TP). Antibióticos.	70,0% (HCQ) vs. 12,5% (controle) curado virologicamente (P <0,001). 91,7% tiveram boa evolução clínica e cura virológica, 4,4% tiveram persistência da eliminação viral e 0,47% morreram. O tempo para recuperação clínica foi significativamente reduzido com a HCQ.	20,2% do grupo HCQ foram transferidos para a UTI ou morreram em 7 dias vs 22,1% no controle. Nenhuma associação significativa entre HCQ e intubação ou morte (razão de risco, 1,04; IC 95%: 0,82-1,32). A taxa geral de conversão negativa de 28 dias foi semelhante entre os dois grupos.	86,7% (tratamento) vs. 93,3% (controle) curado virologicamente (P > 0,05);	Os resultados de eficácia e segurança da HCQ obtidos nos 12 estudos clínicos, não são satisfatórios, muitos desses estudos apresentaram limitações metodológicas importantes.	2 estudos a HCQ foi considerada segura com EAs leves: náuseas, vômitos e funções hepáticas anormais transitórias. 2 relataram prolongamento QT associado à HCQ. A HCQ foi associada a EAs graves, como morte, prolongamento do QT, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, diarreia e visão turva nos estudos não revisados por pares.
Kumar Singh / 22/03/2020 (aceito)	2 / China e França	136 (I: 20; C: 16) - 100 NE	HCQ (NE)	NE	HCQ + AZT foi eficaz na eliminação do transporte nasofaríngeo viral (PCR) em 3-6d em comparação com o controle: 70,0% vs 12,5%, respectivamente (p % 0,001). No dia 6 pós-inclusão de AZT: HCQ + AZT, HCQ e grupo controle foi 100%,				

Rodrigo / 26/05/2020 (publicado)	6 / China, França, Brasil				57,1% e 12,5% respectivamente ($p < 0,001$). O efeito da HCQ foi significativamente maior ($p < 0,05$) em sintomáticos em comparação com assintomáticos.	HCQ $\pm$ AZT: Mais pacientes no grupo HCQ foram curados virologicamente no 6º dia (70% versus 12,5%, $p < 0,001$), incluindo todos os pacientes que receberam AZT. HCQ: 62 pacientes, grupo HCQ ou sem HCQ (31 em cada grupo): tempo mais rápido para a recuperação clínica (definido como normalização da temperatura corporal e alívio da tosse mantida por 72h) e melhora radiológica mais precoce no grupo HCQ. Quatro pacientes no grupo controle X nenhum no HCQ progrediram para doença grave.	HCQ: ECR com 15 pacientes não graves para o grupo HCQ e 15 sem HCQ. Eliminação da viremia (RT-PCR de um estragoço de garganta) no dia 7, febre, tempo de liberação e duração total de internação hospitalar foram semelhantes entre os dois grupos. 1 EC multicentro aberto, 150 pacientes (75 por grupo) receberam HCQ + TP ou apenas TP. 2 pacientes (um em cada grupo) apresentavam doença grave. Não houve diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes avirêmicos no 28º dia (85,4% no grupo HCQ vs 81,3% no grupo controle, $p > 0,05$). Também não houve diferença no tempo para a viremia ou resolução dos sintomas até o dia 28.			O papel da HCQ na COVID-19 não está claro e precisa ser avaliado por ensaios clínicos duplo-cegos randomizados bem delineados.	
Patel / 09/07/2020 (publicado)	6 / China, França, EUA				Tratame nto padrão. HCQ (NE).	HCQ 600 mg/d por 10d. HCQ 600mg/d + AZT 500mg no dia 1, 250 mg/d, nos próximos 4d. HCQ 400mg/d por 4d adicionais administrados a pacientes moderados a graves. HCQ ou HCQ + AZT (Dose e duração não	3.973 (I: 2.396; C: 1.577)	HCQ 600 mg/d por 10d. HCQ 600mg/d + AZT 500mg no dia 1, 250 mg/d, nos próximos 4d. HCQ 400mg/d por 4d adicionais administrados a pacientes moderados a graves. HCQ ou HCQ + AZT (Dose e duração não	HCQ + AZT vs HCQ: 3 estudos relataram um total de 214 mortes em 854 participantes do grupo HCQ + AZT e 81 em 388 participantes do grupo HCQ. As chances de mortalidade não diferiram entre HCQ + AZT e o grupo de HCQ [1,07 (IC 95%: 0,58-1,98); $I^2 = 67\%$]. HCQ vs TP: Estudos relataram um total de 251 mortes em 1.331 participantes do grupo HCQ e 363 em 1577 participantes do grupo controle. As chances	HCQ + AZT vs TP: 3 estudos relataram um total de 214 mortes em 854 participantes do tratamento com HCQ + AZT e 46 em 395 participantes do grupo de TP. As chances de mortalidade foram significativamente maiores em pacientes que receberam HCQ + AZT do que aqueles que receberam TP [2,34 (IC 95%: 1,63-3,34); $I^2 = 0\%$].	

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Kashour / 08/10/2020 (publicado)	21 / China, Reino Unido, Espanh a, EUA e Canadá , EUA, Itália, França, Emirad os Arabes.	20.979 (NE)	HCQ 800mg a cada 6h para 2 doses seguidas de 400mg após 6h; em seguida, 400mg 2x/d por 9d. HCQ 1200mg seguida de 200mg 3x/d por até 21d. HCQ 800mg seguido por 400mg diariamente por 6d. HCQ 800mg seguido por 600mg em 6-8 h, em seguida, diariamente por mais 4d. HCQ 800mg no dia 1 e	Tratame nto padrão. LPV/r.	HCQ: um estudo demonstrou melhora significativa no tempo para eliminação viral (2,0 dias; IQR 2,0-3,5).	17 estudos). Na análise de sensibilidade, após a inclusão de estudos com risco crítico de viés, o RR global foi marginamente não significativo 0,80 (IC 95%; 0,65 e 1,00). Houve uma heterogeneidade significativamente maior entre estudos não randomizados em comparação com ECR (I $z = 84\%$, heterogeneidade de P dentro de $<0,01$). Na verdade, a heterogeneidade foi nula para ECR. Teste de Egger (p 0,68) e o teste de Begg (p 0,13) não foram significativos para a assimetria do gráfico de funnel, indicando que não houve grande viés de publicação para estudos não randomizados.	com um RR agrupado para mortalidade de 1,32 (IC de 95%; 0,97 e 1,68, n = 7 estudos). O aumento da mortalidade também foi significativo com influências na análise de impacto após a exclusão de estudos com viés crítico, o RR agrupado para mortalidade foi de 1,27 (IC 95%; 1,04 e 1,54, n = 7), indicando aumento da mortalidade ligada ao uso de HCQ + AZT.			HCQ + AZT: possível aumento do risco de mortalidade. A AZT foi associada a um risco aumentado de morte cardíaca súbita. Portanto, o uso concomitante de HCQ e AZT ou outros agentes de prolongamento do QT pode aumentar potencialmente o risco de arritmias cardíacas graves e morte. HCQ/CQ: vários estudos demonstraram risco aumentado de toxicidade cardíaca entre pacientes com COVID-19 tratados com CQ/HCQ. Foram associadas a
--	---	----------------	---	-------------------------------------	--	--	--	--	--	---

Eisawah / 18/08/2020 (publicado)	6 / China, Brasil, França	609 (I: 294; C: 315)	400mg nos dias 2-5. HCQ 600 mg/d dentro de 48h da admissão. HCQ 400mg 2x/d por 1d, seguido de 400mg por dia por 10d. HCQ 200mg 3x/d por 10d. HCQ 400mg, seguida, 200mg + AZM. HCQ (85%) e LPV/r (40%), um terço dos pacientes recebeu os três medicamentos juntos; esteróides, interferon e tocilizumab foram usados com menos frequência. HCQ 600mg no dia 1, seguido de 400mg diariamente por 9d + AZM 500mg no dia 1 seguido por 250mg por mais 4d. HCQ 200mg 2x/d por 7–10d.	Tratamento padrão.	HCQ previne significativamente a progressão radiológica precoce em relação ao controle com diferença de risco e intervalo de confiança	respectivamente] e um estudo relatou nenhuma diferença na depuração viral em 7 dias [-0,7 (95% CI -0,44-0,29)]. Ventilação mecânica/admissão na UTI: 3 estudos de coorte. Nenhum dos estudos encontrou qualquer associação entre HCQ e o desfecho composto [1,1 (IC 95% 0,476–2,5), 1,43 (IC 95% 0,53–3,79) e 0,81 (IC 95% 0,55–1,18), respectivamente]. Hospitalização: 2 ECRs (um com risco moderado e um com baixo risco de viés) relataram o efeito da HCQ em pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve ou moderado no risco de hospitalização. Nenhum estudo foi capaz de demonstrar uma redução do risco de hospitalização. Um relatou 4 pacientes hospitalizados no grupo de tratamento vs 10 no controle (P = 0,29), outro relatou RR de 0,75 (IC 95% 0,32-1,77). HCQ + AZT no desfecho composto: dois estudos de coorte não conseguiram demonstrar qualquer associação significativa entre HCQ + AZ e o desfecho composto de ventilação mecânica ou admissão na UTI [estimativa de efeito ajustado 0,43 (IC 95% 0,16-1,12) e 0,976 (IC 95% 0,64– 1,49), respectivamente].	lenta [OR ajustado 5,68 (IC 95% 1,05–10,08)].	um risco clinicamente significativo de arritmias malignas e parada cardíaca.
						Eliminação viral: 3 estudos usando meta-análise de efeito fixo, não significativo, RD 0,04 (-0,1 a 0,18), 0,06 (-0,08 a 0,2), -0,12 (-0,26 a 0,02) nos dias 5, 6, 7, respectivamente. A	Muitos efeitos adversos foram na terapia de HCQ. A falha dela em mostrar eliminação viral ou benefícios clínicos com efeitos adversos adicionais superam seu	EAS gastrointestinais, 3 estudos, efeito fixo, RD significativo de 0,59 (0,55 a 0,64) que favorece o controle, efeito

			por de 5d (7 d). HCQ 200mg por 10d. HCQ 1200mg/d por 3d, em seguida, 800mg por dia por 2-3 semanas (4 semanas). HCQ 400mg/d por 5d. HCQ 800mg/d por 1d, então 400mg/d por 6d.		de 95% de -0,2 (-0,36 a -0,03).	heterogeneidade foi significativa nos dias 5 e 6 ($\chi^2 = 10,16$, $P = 0,001$, $I^2 = 90\%$; $\chi^2 = 17,37$, $P < 0,0001$, $I^2 = 94\%$, respectivamente). O RD nos dias 5 e 6 usando o modelo de efeito aleatório foi de 0,19 (-0,33 a 0,7) e 0,25 (-0,38 a 0,88), respectivamente. Progressão clínica em 28 dias não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos: efeito fixo, RD -0,00 (-0,04 a 0,04). A heterogeneidade não foi significativa ($\chi^2 = 0,96$, $P = 0,33$). Mortalidade em 5 dias não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos: efeito fixo, RD 0,01 (-0,01 a 0,03). A heterogeneidade não foi significativa ($\chi^2 = 2,47$, $P = 0,48$). Mortalidade de 28 dias não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos: efeito, RD 0,00 (-0,01 a 0,01). A heterogeneidade não foi significativa ($\chi^2 = 0,00$, $P = 1$).	efeito protetor da progressão radiológica em pacientes com COVID-19 não grave.		aleatório, RD não significativo de 0,36 (-0,21 a 0,64). A heterogeneidade foi significativa ($\chi^2 = 264$, $P < 0,001$); náuseas, vômitos, diarreia, distensão abdominal e desconforto e diminuição do apetite. EAs dermatológicos, 3 estudos, efeito fixo, RD significativo de 0,05 (0,02 a 0,08) que favoreceu o controle. A heterogeneidade não foi significativa ($\chi^2 = 3,99$, $P = 0,14$); erupção cutânea e rubor. EAs cardíacos, período de acompanhamento de 28d, 2 estudos, efeito fixo, RD não significativo de 0,01 (-0,01 a 0,03), efeito aleatório RD de 0,02 (-0,05 a 0,09). A heterogeneidade foi significativa ($\chi^2 = 6,35$, $P = 0,01$); bradicardia sinusal, hipertensão e hipotensão ortostática. Não foram detectadas arritmias entre os estudos. EAs do SNC, 3 estudos, efeito fixo, RD significativo de 0,23 (0,18 a 0,28) que favoreceu o controle, efeito aleatório, não foi
--	--	--	--	--	--	---	---	--	--

											significativo 0,13 (-0,20 a 0,46). A heterogeneidade foi significativa ($\chi^2 = 158$, P <0,0001): visão turva, dor de cabeça, sonolência e teste metálico.
Prodromos / 5/10/2020 (publicado)	43 / NE	20.915 (I: NE; C: NE)	HCQ ± AZT e/ou zinco. HCQ 200mg - 12.400 ou 18.000mg (média15.200). HCQ 400mg/5-14d. HCQ 200mg 2x/d. HCQ 5.600mg 2x/d. HCQ 2.000-8.000mg (200mg 2x/di por 5-20 dias).	Cuidado padrão (LPV/r, ribavarin a, AZT, placebo).	11 estudos, HCQ no início da doença em regime ambulatorial com resultados positivos. 32 estudos, a HCQ foi fornecida em regime de internação em pacientes com doença mais avançada. Os estudos foram divididos em administração precoce, tardia e UTI. 100% de eficácia para atendimento ambulatorial precoce, 67% para internação precoce e 40% para provisão hospitalar posterior. 2 ECRs com tratamento precoce mostraram resultados positivos; um dos três pacientes hospitalizados teve um resultado positivo, consistente com o achado geral de melhores resultados com o fornecimento antecipado de HCQ.					EAs com HCQ não foram fatais. Não foram descritas sequelas permanentes. Todos eles que pareciam atribuíveis ao tratamento com HCQ nos 43 estudos eram conhecidos de ocorrer: náusea, vômito, diarreia, dor de estômago, dor de cabeça, erupção na pele, tontura, coceira e visão turva. Em todos os casos, não houve indicação de persistência dos sintomas após a interrupção da terapia com HCQ.	
Pathak / 01/09/2020 (publicado)	7 / China, Brasil, Espanha e EUA	5.605 (I: 1.982; C: 3.623)	HCQ 400mg/d por 5d. HCQ (dose de carga de 1200mg por dia por 3 dias seguido por uma dose de manutenção de 800mg/d), 2 e 3 semanas. HCQ uma dose 400mg 2x/d por 7d. HCQ 800mg no dia 1 seguido por	LPV/r (400/100 mg) e TP. Tratamento padrão		Estimativa combinada de tratamento bem-sucedido no grupo HCQ 77,45% e controle 77,87%, resultados clínicos similares. O RR combinado para resultado favorável com HCQ foi de 1,00 (IC 95%; 0,96 e 1,03), não foi estatisticamente significativo (p = 0,11). A diferença de risco combinada de um resultado favorável com HCQ em comparação com o grupo controle foi de 0,00 (IC 95%				6 estudos, HCQ (1.846) grupo controle (3.466). HCQ: distúrbio gastrointestinal, diarreia, vômito, doença SN, infecções distúrbios nutricionais, dor de cabeça, erupção cutânea, infecção respiratória, prolongamento QT, arritmia, bradicardia, taquicardia	

									diferenças sem significância estatística (RD 0,06, IC 95%, -0,03 a 0,16, $P = 0,19$, $I^2 = 0\%$). EAs gastrointestinais no grupo HCQ foi significativamente maior (RD 0,03, IC 95%, 0,01 a 0,06, $P = 0,02$, $I^2 = 55\%$). Os riscos de desenvolver EAs gastrointestinais aumentaram no subgrupo COVID-19 (RD 0,11, IC de 95%, 0,04 a 0,19, $P = 0,003$, $I^2 = 0\%$). 3 estudos em pacientes COVID-19, EAs de pele e tecido subcutâneo: o grupo HCQ foi significativamente diferente do grupo controle (RD 0,02, IC de 95%, 0,00 a 0,03, $P = 0,02$, $I^2 = 25\%$). A meta-análise em pacientes com COVID-19 provou que o risco de EAs de pele e tecido subcutâneo foi semelhante em ambos os grupos (RD 0,01, IC 95%, -0,00 a 0,02, $P = 0,28$, $I^2 = 0\%$). EAs oftálmicos, 2 estudos, pacientes COVID-19. EAs cardíacos, 1 estudo, pacientes COVID-19.
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Cortegiani / 11/07/2020 (publicado)	32 / China, EUA, França, Emirad os Arabes, Coreia, Índia, Israel, EUA + Canadá , Brasil, Holand a, Malásia , Itália.	29.192 (I: 8.804; C: 20.388)	HQC 400mg, oral, por 5d. HQC 600mg 2x no dia 1, seguida, 400mg/d por 4d com ou sem AZ 500mg no dia 1 e seguida, 250mg/d por 4d. HCQ 600mg/d, primeiras 48h após a hospitalização. HQC 400mg primeira dose, depois 200mg/d. HCQ + AZ. HCQ 1200mg/d por 3d, seguida, 800mg/d pelos dias restantes (2-3 semanas).	Cuidado s padrão ou regimes de tratamen to que não incluem HQC ou Lopinavir / Ritonavir 400 mg / 100 mg duas vezes ao dia por dez dias, ou Nenhum HQC nas primeiras 48 h, ou regimes de			32 estudos. 29.192 participantes, 2 com baixo risco de viés, um sobre tratamento e outro sobre profilaxia de COVID-19. A evidência disponível de estudos de risco moderado de viés sugere que o tratamento com CQ / HCQ não confere nenhum benefício em termos de mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19 em comparação com o tratamento padrão. A profilaxia pós-exposição com CQ / HCQ pode não reduzir a taxa de COVID-19, mas a qualidade das evidências sobre isso é baixa.	Os regimes de dosagem mais elevados e a terapia combinada com azitromicina podem estar associados a danos.			2 estudos em pacientes COVID-19, declararam a descontinuação do tratamento devido a EAs. A meta-análise demonstrou que os pacientes no grupo HCQ tinham um risco maior de descontinuação do tratamento causado por EAs em comparação com o grupo controle (RD 0,01, IC de 95%, 0,00 a 0,03, P = 0,02, I ² = 10%). No entanto, não atingiu significância estatística no subgrupo COVID-19.	O prolongamento do QTc é um achado consistente com CQ / HCQ, sugerindo que os pacientes em tratamento com CQ / HCQ requerem pelo menos avaliação eletrocardiográfica periódica ou, melhor ainda, monitoramento contínuo. Doses mais altas dessas drogas podem estar associadas a maior risco de danos e efeitos colaterais; no entanto, isso permanece incerto, visto que o estudo que sugere isso foi encerrado muito cedo. É importante ressaltar que a associação entre CQ
---	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--

						HCQ 200mg 2x/d, por 7-10d. HCQ 400mg 2x/d, seguida, 400 mg 1x/d por 4d. HCQ 200mg, 3x/d por 10d + AZ 500mg dia 1 e 250mg/d por 4 d. HCQ 200mg, 3x/d por 10d + AZ 500mg dia 1 e 250mg/d por 4 d. HCQ 600mg/d, por 10d e AZ 500mg no dia 1 e 250mg/d do dia 2-5. HCQ 200mg, 2x/d, por 10d, com ou sem AZ 250mg/d, por 5d. HCQ 400mg 2x/d, dia 1, seguido 200mg 2x/d por 4d e AZ 500mg, 1x/d por 5d. HCQ + LPV/r (35%), AZT (26%) ou LPV/r + AZT (6%). HCQ 400mg, oral, 2x/d no dia 1, seguido, 200mg 2x/d por 4d + AZT 500mg oral ou i.v. diariamente por 5d. HCQ 800mg (4 comprimidos) 1x, depois 600mg (3 comprimidos) 6 vezes ao	tratamen to que não incluem HCQ ou AZ, ou Dia 0: CQ 450 mg (três comprimidos dos contendo 150 mg de base CQ) e 1 comprimido do placebo duas vezes ao dia; Dia 1 ao dia 4: 450 mg (três comprimidos dos contendo 150 mg) mais 1 comprimido do placebo uma vez ao dia seguido por 4 comprimidos dos placebo uma vez ao dia; Dia 5 ao dia 9: quatro comprimidos dos de placebo duas vezes ao				/ HCQ e prolongamento de QT e arritmia não foi ajustada para a presença de fatores de risco convencionais para prolongamento de QT, como idade avançada, distúrbios eletrolíticos, doença cardíaca, predisposição genética e outras drogas prolongadoras de QT em nenhum dos estudos. Um grande estudo não randomizado incluído sugere uma associação independente entre a combinação HCQ com azitromicina e maior risco de parada cardíaca em comparação com nenhum medicamento (OR, 2.13, IC 95% 1,12-4,05).					
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--

Sarma / 16/04/2020 (publicado)	7 / China, França, EUA	1.358 (I: 1.296; C: 62)	500mg 1x/d por 4d. CQ dose de carga de 600mg, seguida por 300mg 2x/d (começando 12h após a carga dose), por 5 d. CQ (em uso antes de COVID-19 por outras razões clínicas).	200 mg / ritonavir 50 mg comprimi dos duas vezes ao dia com ou sem antibiótic os ou tratamen to padrão.	Duração da tosse: 1 nestudo o nº de dias de tosse foi significativamente menor no grupo HCQ (2,0 ± 0,2 dias) em comparação ao grupo controle (3,1 ± 1,5 dias). Progressão radiológica durante o tratamento: Em termos de evidência de TC de progressão radiológica de pneumonia / dano pulmonar (n = 46 no grupo HCQ e no grupo controle / tratamento padrão), o tratamento com HCQ resultou em uma diminuição significativa OR, 0,31; IC de 95%, (0,11-0,9) (I ² = 16%). Cura virológica: HCQ + AZT: 1 estudo (n = 6) resultou em 100% de cura virológica, em comparação com 57,1% de cura virológica em o braço HCQ sozinho (n = 14) e cura virológica de 12,5% no controle (n = 16). 2° estudo dos mesmos autores com um tamanho de amostra maior (n = 80), cura virológica em 83% no dia 7 e em 93% dos pacientes no dia 8. Até a publicação do	Tempo médio normalização temperatura corporal: 2 estudos: 1 (0-3) dias no grupo HCQ, grupo controle 1 (0-2) dias. Outro estudo o tratamento com HCQ resultou em tempo significativamente menor para normalização da temperatura corporal (2,2 ± 0,4 dias) grupo controle (3,2 ± 1,3 dias). Cura virológica no dia 6 a 7 após o início da terapia: 2 estudos relataram cura virológica (n = 29 no braço de HCQ sozinho vs n = 31 no grupo controle) no dia 6 a 7. Nenhuma diferença foi observada entre os grupos (OR 2,37; IC 95%, [0,13-44,53]). Alta heterogeneidade (I ² = 72%). Morte ou agravamento clínico da doença / progressão para doença grave (modelo LOCF): 3 estudos (n = 66 apenas com HCQ / = 62 controle) relataram morte ou piora clínica da doença. 1 estudo, 20 pacientes receberam apenas HCQ (2/6 perderam o		Recorrência (negatividade da PCR inicialmente durante o tratamento, que é seguida pela recorrência da positividade da PCR) da infecção durante o tratamento. Um paciente tomando HCQ + AZT testou negativo no dia 6 após a inclusão, no entanto, ele tornou-se um ganho positivo por PCR no dia 8.	7 EAs no grupo HCQ (n = 66). No grupo TP, 3 EAs (n = 62). 1 estudo, 4 casos (26,7%) do grupo HCQ e 3 casos (20%) do controle apresentaram diarreia transitória e alteração da função hepática. Outro estudo, 2 pacientes no grupo HCQ apresentaram EAs leves, um paciente desenvolveu erupção cutânea e um apresentou cefaleia. Em outro, um paciente interrompeu o tratamento no dia 3 devido a náuseas e um caso de morte no braço da HCQ). Nos resultados combinados, nenhuma diferença significativa foi observada entre os dois grupos (OR, 2,19; IC 95%, [0,59-8,18]).
--------------------------------------	---------------------------------	----------------------------------	--	---	--	--	--	--	---

				HCQ 200 mg TDS por 10 d + azitromicina (primeiro dia 500 mg, 250 mg OD de d 2 a 5, (3) HCQ+AZT sem especificar dose.			relatório do estudo, 65 pacientes receberam alta hospitalar com um tempo médio de internação de 4,6 dias. Em outro relatório do mesmo grupo (n = 1.061), a cura virológica foi observada em 91,7% no dia 10 e um desfecho ruim foi observado em 4,3% dos pacientes com uma taxa de mortalidade de 0,47%.	acompanhamento). Morte ou agravamento clínico da doença (composto), nenhuma diferença foi observada entre os 2 grupos com OR, 1,37 (IC de 95%, 0,09-21,97). Como houve heterogeneidade moderada (I ² = 59%), foi usado o modelo de efeito aleatório.				HCQ + AZT: 1 estudo: náuseas e vômitos (2,5%), diarreia (5%) e visão turva (1,2%). Outro estudo, nenhum dos participantes apresentou sinal de toxicidade cardíaca, um paciente apresentou prolongamento persistente do intervalo QT e as medicações foram suspensas. Um 3 estudo, descobriram que entre 84 pacientes recrutados, 30%, o QTc prolongou-se por mais de 40 milissegundos e 11% apresentaram QTc de mais de 500 milissegundos. Na análise multivariada, eles descobriram que o desenvolvimento de insuficiência renal aguda foi um preditor mais rigoroso de prolongamento extremo do QTc.
Zhong / 24/04/2020 (aceito)	7 / China, França	644 (I: 342; C: 302)	HCQ 200mg x 5d. HCQ 1200mg qd x 3d, e HCQ 800mg qd x 4-21d + cuidado padrão. HCQ 500mg qd po x 5d + arbidol (80% dos pacientes) +	Tratame nto de suporte. Cuidado padrão.	Mais pacientes com pneumonia melhoraram radiograficamente no grupo HCQ. Reduziu significativamente o tempo de recuperação da temperatura corporal e o tempo de remissão da tosse em comparação com o grupo controle. HCQ + TP mostrou uma taxa de conversão negativa comparável em 28	HCQ: A taxa de alívio dos sintomas foi semelhante nos dois grupos. A HCQ não mostrou diferença na taxa de conversão negativa do teste de RNA do coronavírus em comparação com o grupo controle. Não se observou diferença no decorso do tempo de defervescência. Para melhora dos sintomas, houve apenas 1 estudo (150						HCQ causou mais reações adversas em comparação com o grupo de controle de tratamento padrão.

Juul / 17/09/2020 (publicado)	33 / NE	15.496 (I: 5.892; C: 9.604)	HCQ + tratamento padrão.	Tratame nto padrão.		(HCQ) A metanálise de efeito fixo não mostrou nenhuma evidência de diferença entre HCQ versus tratamento padrão em mortalidade por todas as causas (RR 1,07; IC 95% 0,97-1,19; p = 0,17; I^2 = 0%; 7 ensaios; confiança baixa). Os momentos de avaliação variaram de 5 a 28 dias após a randomização. A análise sequencial do ensaio mostrou que havia informações suficientes para rejeitar que a hidroxicloroquina em comparação com o tratamento padrão reduz a mortalidade por todas as causas com uma redução do risco relativo de 20%.			A meta-análise de efeito fixo não mostrou nenhuma evidência de diferença entre HCQ vs TP em EAs graves (RR 1,07; IC 95% 0,96 1,18; p = 0,21; I^2 = 0%; 7 ensaios; confiança baixa). Os momentos de avaliação variaram de 5 a 28 dias após a randomização. A meta-análise de efeito fixo mostrou evidência de um efeito benéfico do TP em EAs não graves (RR 2,40; IC 95% 2,01-2,87; p <0,00001; I^2 = 90%; 6 ensaios; confiança muito baixa, I^2 = 90%)
Liu / 06/07/2020 (publicado)	12 / China, EUA, França	1.931 (I: NE; C: NE)	HCQ 200mg por 5d. HCQ 600mg/d. HCQ dose de ataque de 1.200mg por 3d seguida por dose de manutenção 800mg/d para os dias de tratamento restantes (2 semanas para pacientes com doença leve/moderada ou 3 semanas para pacientes com doença grave). HYCQ 400mg oral por 5d + IFN- α por inalação de	Sem hidroxid oroquina .	HCQ: 3 ECRs, 240 participantes com doença não grave e 2 participantes com doença grave compararam o tratamento HCQ e o tratamento sem HCQ. A HCQ pode resultar em uma duração mais curta da febre (diferença média [MD] 1 d mais curto, IC 95% 0,36 a 1,64 d mais curto; evidência de qualidade muito baixa).	HCQ: 3 ECRs, 240 participantes com doença não grave e 2 participantes com doença grave compararam o tratamento HCQ e o tratamento sem HCQ, fornecendo evidências de qualidade muito baixa dos efeitos mínimos sobre a depuração viral no dia 14 (RR 0,98, IC 95% 0,89 a 1,07), progressão de doença não grave para doença grave (RR 0,96, IC 95% 0,10 a 9,66) ou recuperação clínica no dia 7 (RR 1,10, IC 95% 0,44 a 2,77). 2 estudos observacionais, 181 participantes com doença grave e 255 com doença de gravidade mista, forneceram evidências de qualidade muito baixa para os efeitos da			HCQ: 2 ECRs, 178 participantes com doença não grave e 2 pacientes com doença grave, nenhum paciente teve diarreia no grupo controle. 10,6% (IC 95% 4,0% a 17,1%) dos pacientes no grupo HCQ tiveram diarreia (evidência de baixa qualidade), 1 ECR, 62 participantes com doença não grave, relatou uma incidência de cefaleia ou erupção cutânea no grupo de intervenção de 3,2% (IC 95% 0% a

								HCQ na mortalidade (RR 1,48, IC 95% 0,42 a 5,24) Um desses estudos também relatou resultados inconclusivos do uso de HCQ enquanto os pacientes estavam recebendo ventilação mecânica.			9,4%), sem nenhum desses eventos no grupo de controle . 1 ECR, 148 participantes não grave e 2 graves, relatou incidência de náusea e visão turva em 1,4% (IC 95%, 0% a 4,2%) dos participantes e uma incidência de vômito em 2,9% (IC 95% 0% a 6,8%), nenhum desses eventos ocorreu no grupo de controle.
Fajgenbaum / 27/05/2020 (publicado)	155 / China, Afegani stão, França, Aleman ha, Itália, Japão, Coreia, Escócia , Cingap ura, Espanh a, Taiwan, Reino Unido, EUA, Vietnã.	9.152 (I: NE; C: NE)		aerossol (80,0% dos pacientes usaram umifenovir).	HCQ NE.	NE				Tempo do paciente para resposta clinicamente significativa (TRCS). HCQ: 114 participante, 1 série de casos e 2 estudos observacionais. Discrepâncias notáveis com estudos que relatam resultados positivos, resultados nulos e potenciais efeitos colaterais prejudiciais.	16 estudos (n = 791) relataram a taxa de eventos adversos no grupo de intervenção com uma taxa combinada de eventos adversos de 23,3% (IC 95%: 12,1% -34,5%). 6 estudos (n = 754)
Chandrasekar / 15/07/2020 (publicado)	29 / China, França, Estados Unidos, Brasil, Coreia do Sul.	5.207 (I: 3.624; C: 1.583)	HCQ (2 estudos HCQ + AZT no mesmo braço, 3 azitromicina em braço separado e 1 estudo comparou	HCQ. LPV/r. Outros NE.	Taxa de ventilação mecânica: 9 estudos (n = 1.456), taxa de intubação combinada de 18,6% (IC 95%, 10,9% -26,3%). 7 estudos (n = 2.317) forneceram informações sobre o grupo controle, as taxas combinadas nos grupos foram de 13,5% vs 9,8%,	Mortalidade: 24 estudos, no braço de intervenção a taxa de mortalidade intra-hospitalar agrupada por todas as causas foi de 12,8% (IC 95%, 8,1% -17,4%) para uma duração média de acompanhamento de 14 (IQR: 10-18,5) dias.					

Misra / 18/08/2020 (publicado)	35 / China, EUA, Itália, França, Brasil, Hong Kong, Espanh a, Grécia.	9.170 (I: 4.364; C: 4.088) NE: 718	HCQ ± AZT.	Tratame nto padrão.		diferença significativa entre os dois grupos (OR: 1,19; IC 95%, 0,67-2,13, I² = 0%). A análise de subgrupo restrita a estudos em HCQ também não revelou nenhuma diferença significativa.	HCQ vs TP: HCQ foi associada a um tempo mais longo para recuperação clínica (SMD 0,55; IC 95% 0,21 a 0,89). HCQ + AZT foi significativamente associada a um maior risco de mortalidade por todas as causas em comparação com o grupo controle (RR 2,19; IC 95%, 1,67 a 2,86), enquanto nenhuma associação foi observada entre os dois em termos de recuperação clínica geral (RR 1,05; IC 95% 0,77 a 1,42). No entanto, houve uma ligeira tendência em uma recuperação clínica geral menor para o grupo de tratamento com HCQ + AZT usando o gráfico de Labbé.	HCQ vs TP: HCQ não foi encontrada para ser significativament e associada com todas as causas de mortalidade (RR 1,22; IC 95%, 0,76 a 1,95) e recuperação clínica geral (RR 0,93; IC 95% 0,84 a 1,04). No entanto, por meio dos gráficos de Labbé, foi observado uma tendência de que a mortalidade por todas as causas foi maior no grupo da HCQ, enquanto a recuperação clínica geral foi maior no grupo de controle.	HCQ vs TP: Em comparação com o grupo controle, a HCQ teve um risco aumentado de ter eventos adversos totais (RR 1,82; IC 95%, 1,57 a 2,12)		
Subramani an / 18/08/2020 (publicado)	22 / NE	2.649 (I: 2.086; C: 563)	HCQ 200mg 3x/d. HCQ + AZT 500mg no dia 1 seguido de 250mg por dia por 4d.	Cuidado s de suporte. Tratame nto padrão.	HCQ ± AZT: 1 EC, 36 participantes. Dos 20 tratados com HCQ, 14 (70%) experimentaram cura viroológica após 6 dias de tratamento, enquanto 2 (12,5%) do grupo controle foram negativos para SARS-CoV-2 após 6 dias de tratamento. HCQ + AZT, 6/20 participantes. Cura viroológica dos 6 neste						

Taliaie / 18/08/2020 (publicado)	45 / China, Itália, Estados Unidos, Coréia do Sul, Irã, Hong Kong, Qatar,	5.724 (I: 3.161; C: 2.563)	HCQ ± AZM.	Tratame nto padrão. Outros NE.	Conversão negativa PCR: na análise de subgrupo, 1 estudo sobre HCQ (RR 4,57, IC 95% 1,16–18,05) relatou aumento significativo de conversão negativa de PCR.	subgrupo. 1 ECR, 62 participantes. 61,3% dos pacientes no grupo HCQ apresentaram melhora significativa, enquanto 16,1% do grupo placebo tiveram melhora significativa. O tempo de recuperação da temperatura corporal também foi significativamente reduzido no grupo intervenção (2,2 [0,4] dias) em comparação com o grupo controle (3,2 [1,3] dias) e o tempo de remissão da tosse também foi significativamente reduzido no grupo HCQ. 1 estudo retrospectivo, 1.061 participantes HCQ + AZT. Aproximadamente 92% dos pacientes tiveram cura viroológica (cultura viral e RT-PCR), e 95% dos pacientes relataram alívio dos sintomas clínicos. A análise multivariada revelou idade avançada (OR 1,11, IC 95% 1,07–1,15), agentes beta-bloqueadores seletivos (OR 4,16, IC 95% 1,19–14,55), bloqueadores do receptor de angiotensina II (OR 18,40, IC 95% 6,28–53,90) foram significativamente associados a um desfecho clínico insatisfatório.	20 estudos (1.141 participantes) na meta-análise de efeito aleatório. Um RR global combinado de 1,15 (IC 95% 0,92–1,43, $I^2 = 75,1\%$) foi obtido para a conversão negativa de PCR, o que demonstrou que as intervenção clínicas resultaram em aumento não significativo na conversão de		Mortalidade: HCQ + AZM não tiveram efeito sobre este resultado (RR 0,99, IC 95% 0,18–5,34; $I^2 =$ 80,1%). Pelo contrário, apenas um estudo sobre o HCQ	
--	---	--	------------	--	--	--	--	--	---	--

	Alemanha, Singapura, Espanha, Taiwan, Japão, França.				positivo para negativo em pacientes com COVID-19. Os pacientes que receberam HCQ + AZM não tiveram aumento significativo na conversão negativa (RR 3,24, IC 95% 0,71–14,74; $I^2 = 56,6\%$). Melhora clínica: O grupo tratado com HCQ observou a mesma taxa de melhora clínica com o grupo de tratamento padrão (RR 1,04, IC 95% 0,85–1,28; $I^2 = 79,3\%$).		demonstrou tendência de mortalidade mais elevada nos pacientes (RR 1,57, IC 95% 1,03–2,39).	
Putman / 02/08/2020 (publicado)	45/ China, França, Itália, EUA, Brasil, Emirados Árabes Unidos, Irã, Qatar	8.452 (I: 5.289; C: 3.163)	HCQ ± AZT. CQ.	Tratamento. Lopinavir /r. Sem HCQ.	HCQ: 14 estudos (2 ECRs, 7 estudos de coorte e 5 séries de casos). 3 estudos de coorte (agrupados n = 932) avaliaram a mortalidade. O uso de HCQ não foi associado a um risco significativo de morte (HR agrupado 1,41 [IC 95% 0,83, 2,42]). Dois estudos de coorte (agrupados n = 1.549), risco composto de ventilação mecânica invasiva e mortalidade. O uso de HCQ não foi associado ao resultado composto combinado (HR 1,03 [IC 95% 0,82, 1,29]). O aumento do atendimento e a taxa de alta foram avaliados em 1 estudo de coorte. Nem o risco de ventilação mecânica, nem a alta aos 21 dias mostraram diferenças entre os pacientes com COVID-19 que receberam HCQ em comparação com controle. 2 ECRs e 1 estudo de coorte avaliaram a melhora clínica. Um ECR demonstrou não haver diferença significativa com relação ao alívio dos sintomas aos 28 dias, enquanto um ECR menor demonstrou um tempo de		Cloroquina: 5 estudos (2 ECRs, 2 estudos de coorte e 1 série de casos). 1 ECR sugeriu uma taxa maior de mortalidade com uma dose maior de cloroquina. Ele não incluiu um grupo de placebo como comparador. 1 ECR comparou CQ a LPV/r e demonstrou que os participantes que receberam CQ tinham duas vezes mais chances de receber alta. 1 estudo de coorte mostrou uma duração significativamente menor da febre no grupo CQ. Os mesmos 2 estudos também abordaram a eliminação do SARS-CoV-2. O	

Razmi / 25/08/2020 (aceito)	66 / China, França, Itália, EUA, Brasil, Irã, Qatar, Grécia, Coreia do Sul.	6.199 (I: 4.721; C: 1.478)	HCQ 200mg 3x/d por 10d. HCQ ± AZT. CQ (NE). CQ 600mg CQ 2x/d por 10d.	Tratame nto padrão.			recuperação menor tanto em relação à febre quanto à tosse. O estudo de coorte não encontrou associação significativa entre os pacientes que foram desmamados com sucesso do oxigênio após 21 dias. Eliminação do SARS-CoV-2, 1 ECR não demonstrou melhora, 28 dias após o início do tratamento. 1 estudo de coorte, encontrou duração mais longa da positividade do teste SARS-CoV-2, enquanto outro estudo de coorte mostrou uma taxa maior de depuração viral. De acordo com a contagem de votos, não houve efeito claro do HCQ no tempo para eliminação viral		ECR mostrou uma maior probabilidade de depuração com cloroquina em comparação com LPV/r, enquanto o estudo de coorte mostrou um tempo mais curto para a depuração viral. Outro estudo de coorte não encontrou nenhuma mudança significativa na depuração viral em 14 dias.	ECR e HCQ ± AZT: Alguns estudos não apoiaram a administração de HCQ ± AZT devido às reações adversas com risco de vida. 1 estudo de coorte retrospectivo encontrou a mortalidade geral elevada após a administração de HCQ. 1 ECR de fase II mostrou maior mortalidade no grupo com altas doses de CQ, em comparação ao grupo com doses menores.
-----------------------------------	---	--	--	---------------------------	--	--	---	--	---	--

					60-107); Dose equivalente a 40,0 mg (IQR, 37,3-57,1); Máximo de 52,2 mg (IQR, 40-50 mg); 80 mg iv no início do estudo (linha de base), seguido por uma infusão de 80 mg / dia seguida por administração oral de 16 mg ou 20 mg duas vezes ao dia; Intravenosa (dose equivalente de hidrocortisona mediana: 250,0 mg / dia [IQR, 250,0-250,0]) Dexametasona: 6 mg; Doses equivalentes medianas de dose 10 mg (IQR, 4,5-20) Hidrocortisona: Dosagem média equivalente de 200 (intervalo, 100-800) mg / dia. Corticosteroide: Dosagem média diária em sobreviventes do tipo geral 40,0 mg (IQR, 33,3-40,0), sobreviventes do tipo grave / crítico 40,0 mg (IQR, 31,4-50,0); Doses equivalentes medianas de dose de dexametasona 10					internação no COVID-19. O período de internação foi significativamente maior em pacientes com COVID-19 que receberam tratamento com glicocorticoide do que em pacientes que não receberam tratamento com glicocorticoide (WMD = 1,18 dias, IC de 95%: -1,28 a 3,64, $I^2 = 93\%$). O período de eliminação viral foi avaliado em dois estudos de coorte com um total de 151 pacientes. Verificou-se que o uso de esteróides sistêmicos pode prolongar a duração da eliminação viral (DM = 1,42 dias, IC 95%: -0,52 a 3,37, $I^2 = 0\%$).	(equivalente de metilprednisolona ≤ 40 mg / dia), nem alta (equivalente de metilprednisolona ≥ 50 mg / dia) é considerado benéfico na redução da mortalidade (8.853 pacientes [OR = 2,23, IC de 95%: 0,52–9,59, $I^2 = 97\%$] e 6.878 pacientes [OR = 1,67, IC de 95%: 0,71–3,89, $I^2 = 95\%$], respectivamente. A heterogeneidade entre os estudos sobre avaliação de mortalidade ($I^2 = 96$) e tempo de internação ($I^2 = 93$) foi significativa. Tendo em vista a alta heterogeneidade, o efeito geral não parece ser conclusivo.	
--	--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--

Tlayeh/ 11/2020 (publicado)	20/Itália, China, França, Espanha, a, EUA, Reino Unido.	16.997 (I: NE; C: NE)	mg (IQR, 4,5-20). Não sobreviventes 60,0 mg (IQR, 40,0-80,0): 1. A dose mediana de hidrocortisona equivalente de metilprednisolona oral, 237,5 mg / dia (IQR, 206,3-300,0) foi administrada a nove pacientes 7 dias (IQR, 5,5–8,0), 4,5 dias (IQR, 3,5–5,8).	NE	4 estudos de coorte examinaram o efeito da CST sobre desfecho composto de morte, admissão na UTI e ventilação mecânica, necessidade de instalação em pacientes com COVID-19 grave. O RR ajustado combinado foi de 0,41 (IC 95% 0,23-0,73, I ² = 78,69%).	Mortalidade: Dez estudos examinaram o efeito de corticosteróides (CST) na mortalidade de curto prazo em pacientes hospitalizados com COVID-19. O RR ajustado combinado foi de 0,91 (IC 95% 0,71–1,16, I ² = 82,23%) indicando que não há associação significativa entre CST e mortalidade. Houve significativa heterogeneidade entre os estudos. Em análise de meta-regressão univariada, DM e sexo masculino foram associados com RR de mortalidade. Quanto maior a prevalência de DM ou sexo masculino menor o RR relatado para mortalidade. Três estudos examinaram o efeito do CST em pacientes com doenças críticas COVID-19 . O RR ajustado combinado foi de 0,80 (IC de 95% 0,26–2,46, I ² = 84,45%).	Eliminação viral: 6 estudos examinaram o efeito da CST na depuração viral. A depuração viral foi definida como dois sucessores zaragatoas de RT-PCR negativo, separados por pelo menos 24 horas. Atrasado na depuração viral foi definida como swabs RT-PCR positivos persistentes para mais de 11–17 dias a partir do primeiro teste positivo. As seis coortes incluíram pacientes com COVID-19 com grau variável de gravidade da doença. A CST foi associada à eliminação viral retardada; conjunto ajustado RR foi 1,47 (IC 95% 1,11–1,93, I ² = 43,38%). Houve heterogeneidade moderada entre os estudos, impulsionada pela magnitude da associação ao invés de sua direção. Todos os		
-----------------------------------	---	-----------------------------	--	----	---	---	---	--	--

			(dosagem equivalente a 100 e 800 mg de HC) (n 1/4 151, 62%) (Tratamento médico associado: Oseltamivir, Arbidol, Ganciclovir, L / R, IFN a), 0,5 e 1 mg/kg/dia de MP intravenosa (IV) em 2 doses divididas X 3 e 7 dias (UTI), X 3 dias (não-UTI), (n 1/4 132, 62%) Tempo médio para o início do esteróide 2 dias. Nas primeiras 48h em maioria (n 1/4 65, 30,5%). Maior iniciação de esteróide no grupo pós-corticosteroíde e dentro de 48 h (12,4% vs. 41,7%, p <0,001) (tratamento médico associado: L/R, Remdesivir, Ribavirin, HCQ). 1 e 2 mg/kg/dia IV MP X 5 e 7 dias (n 1/4 26). Nas primeiras 24 horas (tratamento associado: L/R, IFN-a, Thymosin). Corticosteróides não especificados (n 1/4 21, 30%). Pelo menos 7	dias encontrou uma redução significativa na mortalidade em 35% entre os pacientes com ventilação mecânica invasiva (29,0% vs. 40,7%; RR 0,65; IC 95%, 0,48 e 0,88; p 1/4 0,003) e em 20% entre os pacientes em oxigenoterapia suplementar com ou sem ventilação não invasiva (21,5% vs. 25,0%; RR 0,80; IC 95%, 0,67 e 0,96; p 1/4 0,0021), embora nenhum benefício tenha sido observado em casos leves ou moderados, sem necessidade de suporte de oxigênio (17,0% vs. 13,2%; RR 1,22; IC 95%, 0,93 e 1,61; p 1/4 0,14). Isso é significativo tendo em vista o fato de que a mortalidade geral de COVID-19 no Reino Unido é> 26% e> 37% dos pacientes requerem ventilação invasiva. O desfecho secundário do estudo mostrou menor duração da hospitalização com dexametasona em comparação com o tratamento padrão (mediana de 12 dias vs. 13 dias) e uma probabilidade 11% maior de alta em 28 dias (RR 1,11; IC 95%, 1,04 e 1,19; p 1/4 0,002). Os pacientes que mostraram resposta positiva à terapia com dexametasona começaram a melhorar nos primeiros 7 dias da terapia com dexametasona.			também produzem a quebra de proteínas e o aumento resultante nos aminoácidos também interfere na sinalização de insulina das células musculares. Os corticosteróides também têm ação inibitória direta sobre as células b. A lipotoxicidade da lipólise também pode ter um efeito semelhante nas células b. Os efeitos dos esteróides são geralmente transitórios e reversíveis com a interrupção dos esteróides. Dados recentes sugerem que o impacto é máximo quando o esteróide é administrado agudamente, mas uma remissão espontânea geralmente ocorre. Com um curso curto de esteróides na maioria dos estudos COVID-19 (10 dias de dexametasona em RECOVERY, 3 e 7 dias por outros estudos com metilprednisolona), é menos provável que ocorra hiperglicemia induzida por esteróides ou piora do controle glicêmico em
--	--	--	---	--	--	--	--

					dias após o início dos sintomas (tratamento associado: AZ (41%) HCQ (17%) L / R (7,5%))				diabetes contribuiu de forma significativa, dado o fato de que, no ensaio RECOVERY, tanto a dexametasona quanto o braço de tratamento usual tinham percentagem igual (quase 25%) de pacientes com diabetes. No entanto, todo médico assistente deve ter cuidado com o agravamento esperado da hiperglicemia com o uso de corticosteroides em pacientes com COVID-19 e deve tomar todas as medidas corretivas para combatê-lo. Em vista da experiência de acompanhamento mais curta com os sobreviventes de lesão pulmonar aguda / SDRA, outros efeitos colaterais da terapia com esteróides, nomeadamente alterações ósseas, como necrose avascular da cabeça femoral e supressão do eixo hipotálamo epituitário-adrenal (HPA) não foram avaliados extensivamente no
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

									suprimir a resposta imune e reduzir os sintomas.	
Zhang/ 14/05/2020 (publicado)	45/China, a, Singapura, ura, Coréia do Sul e Hong Kong	5.119 (I: 3.040; C: 2.079)	Corticosteróides: NE.	NE					Corticosteróides: A análise de subgrupo 16 estudos com um total de 2.407 pacientes relataram o uso de corticosteróides. A taxa de SDR combinada foi de 22,7% (IC 95%, 9,9-38,6%). Meta-regressão demonstrou uma associação significativa entre o uso de corticosteróides e maior taxa de SDR (P = 0,0003). Não está claro se esse efeito é uma consequência do tratamento com corticosteróides ou pode ser confundido por viés de indicação, quando os pacientes mais doentes têm maior probabilidade de receber corticosteróides.	Os danos incluíram riscos de viremia prolongada, diabetes induzida por corticosteróides, necrose avascular e psicose. Nossa metanálise sugeriu que o uso de corticosteróides está associado à gravidade da doença (admissão na UTI) e maiores taxas de SDR. Não está claro se esse efeito é uma consequência do tratamento com corticosteróides ou pode ser confundido por viés de indicação, quando os pacientes mais doentes têm maior probabilidade de receber corticosteróides.
Siemieniuk / 04/09/2020 (aceito)	41/China, a, Espanha, a, Brasil, EUA, Canadá, a, Reino Unido, Turquia, Itália, Alemanha, Hong Kong, Singap	16.588 (I: NE; C: NE)	Dexametasona (6 mg / dia por 10 dias); Metilprednisolona (40 mg duas vezes ao dia por 3 dias, depois 20 mg duas vezes ao dia por 3 dias);	Tratamento padrão.	Mortalidade: A meta-análise da rede de efeitos fixos mostrou que menos pacientes randomizados para glicocorticóides (OR 0,87, IC 95%; 0,77 a 0,98; diferença de risco 31 a menos por 1000, IC 95% menos 55 a 5; confiança moderada, morreram do que aqueles randomizados para tratamento padrão. Ventilação mecânica: Em comparação com o tratamento padrão, os glicocorticóides					

Juul/ 17/09/2020 (publicado)	33/NE	15,496 (I: 5,892; C: 9,604)	Dexametasona	Tratame nto padrão.	proavelmente reduzem o risco de ventilação mecânica (OR 0,73; 0,58 a 0,92; diferença de risco 28 a menos por 1000, menos 45 a 9 a menos; confiança moderada para risco de viés). Duração hospitalização: Em comparação com o tratamento padrão, a duração da hospitalização foi mais curta em pacientes que receberam glicocorticoides (diferença média -0,99 dias, -1,36 a -0,64; confiança moderada.					Dexametasona: 482/2.104 experimentaram um ou mais eventos adversos graves no grupo de dexametasona em comparação com 1.110/4.321 no grupo de tratamento padrão (razão da taxa ajustada por idade, 0,83; IC 95% 0,75-0,93; p <0,001). Esses dados são baseados apenas em dados de mortalidade.
Chandrase kar/ 15/07/2020 (publicado)	29/China, França, Estados Unidos, Brasil, Coreia do Sul.	5,207 (I: 3,624; C: 1,583)	Corticosteróides	NE	Mortalidade por todas as causas: (dexametasona) 482/2.104 morreram no grupo de dexametasona em comparação com 1.110/4.321 no grupo de tratamento padrão (razão da taxa ajustada por idade, 0,83; IC 95% 0,75-0,93; p <0,001). Ventilação mecânica: (dexametasona) 102/1.780 receberam ventilação mecânica invasiva no grupo dexametasona em comparação com 285/3.638 no grupo de tratamento padrão (RR 0,77; IC 95% 0,62-0,95).	Mortalidade: estudos baseados em esteróides (n = 192) (OR: 0,96; IC 95%: 0,40-2,31), não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.				

Misra/ 18/08/2020 (publicado)	35/China, EUA, Itália, França, Brasil, Hong Kong, Espanha, Grécia.	9.170 (I: 4.364; C: 4.088) NE: 718	Corticosteróides.	TP		Corticosteróides vs controle = A administração de corticosteróides não apresentou significativa associação com todas as causas de mortalidade (RR, 1,17; IC 95% 0,37 a 3,65) ou o tempo médio para recuperação clínica (SMD 0,16; IC 95% -0,26 a 0,58) em comparação com o grupo controle.			
Subramanian/ 18/08/2020 (publicado)	22/NE	2.649 (I: 2.086; C: 563)	Glicocorticóides: 40mg metilprednisolona 1x/d ou 2x/d, ou 1–2mg/kg/d por 5–7d, ou intervalo de dose equivalente de hidrocortisona 100–800mg	Cuidados de suporte. Tratamento padrão.		Corticosteróides e o tempo de eliminação do vírus (HR 1,26; IC 95% 0,58–2,74), tempo de internação hospitalar (HR 0,77; IC 95% 0,33–1,78) ou duração dos sintomas (HR 0,86; IC de 95% 0,40–1,83). Um estudo de coorte retrospectivo, 46 participantes. A duração média da temperatura corporal de volta à faixa normal foi significativamente menor em pacientes tratados com corticosteróides em comparação com aqueles sem a administração de corticosteróides (2,06 ± 0,28 vs. 5,29 ± 0,70; P = 0,010). Os pacientes incluídos no estudo tinham pneumonia grave e foram tratados precocemente com uma baixa dose de corticosteroide, sugerindo um efeito favorável do	Corticosteróides: 1 estudo de coorte prospectivo, 31 participantes. Não encontrou associação estatisticamente significativa entre o tratamento com corticosteróides e o tempo de eliminação do vírus (HR 1,26; IC 95% 0,58–2,74), tempo de internação hospitalar (HR 0,77; IC 95% 0,33–1,78) ou duração dos sintomas (HR 0,86; IC de 95% 0,40–1,83). Um estudo de coorte retrospectivo, 46 participantes. A duração média da temperatura corporal de volta à faixa normal foi significativamente menor em pacientes tratados com corticosteróides em comparação com aqueles sem a administração de corticosteróides (2,06 ± 0,28 vs. 5,29 ± 0,70; P = 0,010). Os pacientes incluídos no estudo tinham pneumonia grave e foram tratados precocemente com uma baixa dose de corticosteroide, sugerindo um efeito favorável do		

Putman/ 02/08/2020 (publicado)	45/China, França, Itália, EUA, Brasil, Emirados Árabes Unidos, Irã, Qatar	8.452 (I: 5.289; C: 3.163)	Corticóides (metilprednisolona a 1-2 mg/kg/d x 5-7d; alta ou dose baixa x 2-3d)	Tratamento padrão				Corticóides = 14 estudos (13 coortes e 1 série de casos). Nove estudos de coorte avaliaram mortalidade e corticóides. Com base na contagem de votos, a direção do efeito foi positiva em um terço dos estudos e negativa nos dois terços restantes. Um estudo de coorte não mostrou diferença em um desfecho composto de admissão na UTI ou mortalidade. Dois estudos de coorte demonstraram uma taxa mais baixa de escalonamento de cuidados. Um mostrou menor tempo de internação com metilprednisolona, mas outro estudo de coorte não. Três estudos de coorte avaliaram a depuração de SARS-CoV-2. Um estudo mostrou um tempo significativamente aumentado para a eliminação viral, e 2 estudos não mostraram nenhuma diferença significativa	
Razmi/ 25/08/2020 (aceito)	66/China, França, Itália, EUA, Brasil, Irã, Qatar, Grécia, Coreia do Sul.	6.199 (I: 4.721; C: 1.478)	Corticosteróides: 100-800mg/d por 4-12d, ou 240-250mg/d por 4-7d, ou 0,5-1mg/d por 5d, ou 400mg/d por 9,5d, ou 40-80mg/d, ou 30-80mg/d por 3-5d.	Tratamento padrão (antibióticos, antivirais, oxigenoterapia, ventilação não invasiva ou invasiva)				Corticosteróides: 1 estudo retrospectivo. O tratamento proporcionou mitigação considerável nas manifestações clínicas e recuperação de imagem com taxa de mortalidade de 0%, e a taxa de mortalidade reduzida também foi relatada em outro estudo. 1 estudo relatou que o uso precoce de corticosteroide nos primeiros 3-5 dias de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) poderia impedir de forma adequada a intensa	

	estudo s 1ª							
Pozo / 24/07/2020 (publicado)	9 / China e outros NE	45 (I: 45; C:0)	Tocilizumab ou tocilizumab + metilprednisol ona: 80 e 600 mg por dose, uma única dose foi administrado em 10 casos, dos quais 8 casos também adicionado metilprednisol ona.	NT	1 série de casos, 15 pacientes, 46,7% em condições críticas. As condições clínicas foram estabilizadas ou mesmo melhoraram em 10 pacientes. O tocilizumab pode ser um tratamento eficaz com IL-6 alto, mas mais de uma dose diária deve ser administrado em pacientes críticos. Outro estudo, 21 pacientes graves ou críticos indicou que 20 desses 21 pacientes se recuperaram e tiveram alta dentro de 2 semanas após a terapia com tocilizumab. Outros parâmetros como a necessidade de oxigênio suplementar, C-reativo proteína, porcentagem de linfócitos no sangue periférico melhorou após o tratamento. Outro estudo relatou os resultados de 3 pacientes hospitalizados. Os 3 tiveram resultado favorável com o tratamento com tocilizumab. 6 estudos de caso único: (a) paciente com um acompanhante nying mieloma múltiplo: boa evolução após administração de tocilizumab; (b) paciente com sarcomatóide metastático clarcarcinoma de células renais: também respondeu satisfatoriamente para tratamento com tocilizumab; (c) paciente com insuficiência renal crônica em hemodialise com grave COVID-19: o tratamento com tocilizumab foi bem-sucedido; (d) paciente já com esclerose sistêmica em terapia com tocilizumab, progredindo para Sintomas leves de COVID-19, (e) paciente com doença celular falciforme e pneumonia COVID-19 grave tratado com sucesso com tocilizumab, e (f) paciente com pneumonia COVID-19 demonstrando mudanças satisfatórias de imagens TC após o início da terapia com tocilizumab.	A experiência clínica publicada com esses medicamentos no COVID-19, com poucos relatos descritivos e séries de casos, é muito limitada.	EAs: Um estudo citou que não tiveram eventos adversos aos medicamentos.	
Amoabeng / 21/05/2020 (publicado)	11 / Itália, EUA, França, Suíça, China	29 (I: 29; C: 0)	Tocilizumab (6 a 8 mg / kg por dose)/corticosteroide, hidrocorticoquina, lopinavir-ritonavir e / ou outra terapia antiviral além	NT	17 pacientes. O nível de IL-6 foi significativamente maior após o início de tocilizumab com mediana (IQR) de 376,6 (148-900,6) pg / mL em comparação com a linha de base de 71,1 (31,9-122,8) pg / mL (P = 0,002). Os níveis de PCR: 22 pacientes. O nível de PCR foi significativamente menor após o início do tocilizumab (P <0,0001). Em uma média de 5,4 dias de internação, 6 (20,7%) dos 29 pacientes morreram. As comparações bidirecionais dos dados demográficos da linha de base não foram		Houve três notificações de complicações relacionadas à medicação, incluindo hipertrigliceridemia em dois pacientes e um incidente de prolongamento do intervalo QT que se creditou ser devido	

																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					</
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	----

				de ventilação mecânica. Tempo de permanência na UTI: 1 estudo (1 participante) relatou tempo de permanência na UTI. O indivíduo teve alta da UTI 11 dias após a transfusão do plasma.			2.400 mL, e de uma - oito doses de plasma). Obs: A maioria desses participantes já havia recebido diferentes opções de tratamento isoladamente ou em combinação. Estes incluíam antivirais, antifúngicos ou antibióticos, corticosteroide s, hidroxicloroqui na e suporte respiratório (extracorpóreo oxigenação por membrana (ECMO), ventilação mecânica ou oxigênio)			vivos no final do período do relatório, mas nem todos os participantes haviam recebido alta do hospital no final do estudo (15 participantes receberam alta, 6 ainda estavam hospitalizados, 11 desconhecidos). O acompanhamento variou de 3 dias a 37 dias pós-transfusão. Autores não sabem se a terapia com plasma convalescente afeta a mortalidade (evidência de confiança muito baixa). Melhoria dos sintomas clínicos (avaliados por suporte respiratório: 6 estudos, 28 participantes, relataram o nível de suporte respiratório necessário; a maioria dos participantes necessitou de suporte respiratório no início do estudo. Todos os estudos relataram melhora nos sintomas clínicos em pelo menos alguns participantes. Autores não sabem se o plasma convalescente melhora os sintomas clínicos (evidência de confiança muito baixa).	moderada (38,9 ° C). Outro estudo (3 participantes) relatou um caso de choque anafilático grave. Quatro estudos relataram a ausência de EAs moderados ou graves (19 participantes). Autores não têm certeza se a terapia de plasma convalescente afeta ou não o risco de EAs moderados a graves (evidência de confiança muito baixa). 6 estudos relataram que nenhum EA sério ocorreu. Autores não têm certeza se a terapia de plasma convalescente afeta ou não o risco de eventos adversos graves (evidência de confiança muito baixa).
--	--	--	--	---	--	--	---	--	--	--	---

Cortegiani / 07/07/2020 (aceito)	28 / Espanh a, EUA, França, Italia, Russia, China, Quatar	5.776 (I: 3.304 ; C: 2.472)	TCZ: 1 mg/kg (IQR, 1–3); dose 5.7 mg/kg; 8 mg/kg. I.v. de 400 mg-800m g ou 324 mg s.c.	Favipiravi r oral 600mg -1600mg ; Tocilizum ab 4-400mg; Placebo; Metilpred nisolona	Alguns estudos mostraram que para cada dia adicional de atraso desde a admissão à administração de tocilizumabe, as chances de receber ventilação mecânica aumentam de forma independente em 21% (IC 95%: [1,08, 1,38], p = 0,002).	Os dados de um estudo clínico promovido pela agência italiana de medicamentos (Agenzia Nazionale del Farmaco - AIFA) não sugere nenhum benefício significativo em	qualidade (RD : -0,04; IC 95%: -0,15 a 0,06; p = 0,44; I ² = 89,5%). Necessidade de admissão na UTI: 7 estudos: grupo TCZ não foi significativamente diferente do SOC na redução da necessidade de admissão na UTI (RD: 0,003; IC 95% -0,14 a 0,14; p = 1,00; I ² = 90,7%;). Resultados consistentes foram obtidos na análise de subgrupo para estudos de alta qualidade (RD: -0,02; IC 95%: -0,18 a 0,15; p = 0,86; I ² = 93,7%), estudos revisados por pares (RD: -0,08; 95% IC: -0,28 a 0,12; p = 0,45; I ² = 81,9%) e estudos apenas com doença grave (RD: -0,12; IC 95%: -0,34 a 0,10; p = 0,29; I ² = 87,1%).		A evidência clínica a respeito da eficácia e segurança de tocilizumabe para COVID-19 permanece apenas observacional e é metodologicamente falha.	O risco de complicações de infecção secundária não é claro. Entre os estudos com um grupo de comparação, seis encontraram uma taxa mais alta de infecções entre os pacientes tratados,
--	--	---	---	---	--	---	---	--	--	--

Alzghari / 19/04/2020 (aceito)	6 / China, França, Suíça, EUA	40 (I: 40; C: 0)	TCZ 80-600mg (i.v.) com média de 1,47 doses por paciente + metilprednison a (53% pacientes), 5 pacientes, 2 ou mais doses de TCZ. LPV + metilprednison a antes da terapia com TCZ: TCZ 400mg i.v. 1 dose. 2 casos, TCZ no momento do diagnóstico (8mg/kg i.v. x2 doses e 8mg/kg i.v. x1	i.v. 120mg/di a; Chloroqui na 200mg; Nivoluma be: 0.3mg/Kg , i.v. Hidroxichl oroquina oral 200-400 mg. Azitromici na 500 mg/dia. Anakinra s.c 100 mg/dia. Siltuxima b.e.v. 11 mg/kg. NT	termos de mortalidade (3,3% vs. 3,2%) ou admissão na UTI (10,0% vs 7,9%) em pacientes que não necessitaram de suporte respiratório mecânico, quando tratados com tocilizumab vs controles.			1 estudo observacional, 67% dos pacientes os níveis de IL-6 aumentaram acentuadamente inicialmente após TCZ, mas diminuíram posteriormente. O óbito ocorreu em 20% da população, enquanto os outros 80% permaneciam hospitalizados no momento da publicação. Outro observacional, nenhum óbito foi relatado, 10% dos pacientes foram hospitalizados e 90% dos pacientes receberam alta no momento da publicação. 3 casos	em comparação com os não tratados. Efeitos hepatotóxicos, neutro e trombocitopenia e perfuração intestinal também foram descritos.	Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, podem ocorrer durante o tratamento com TCZ.
--------------------------------------	---	------------------------	---	---	--	--	--	--	--	--

				no nível de PCR e IL-6 para a faixa normal e SARS-COV-2 RNA negativo. Em um estudo descritivo seis pacientes foram tratados com terapia de PC. Um título aumentado de anti-SARS-COV-2 e melhora na tomografia computadorizada (TC) foram observadas nos seis pacientes. Um estudo, 4 pacientes: carga viral caiu significativamente em um caso após a transfusão de PC. No total, a diminuição da carga viral foi observada em 3-22 dias e anti-SARS-COV-2 IgG foi desenvolvido em todos os pacientes neste estudo 14 dias após a terapia de PC. Anticorpos monodonais (TCZ) = 14 estudos com um total de 55 pacientes identificaram que preencheram os critérios de inclusão para anticorpos monoclonais, incluindo 3 séries de casos, 10 relatos de caso, e um estudo retrospectivo. Exceto por quatro pacientes que foram tratados com sucesso com Eculizumabe, os outros (51 pacientes) foram tratados com Tocilizumab (TCZ). Um paciente também recebeu imunoglobulina intravenosa (IVig) em combinação com TCZ, 47 pacientes foram recuperados após TCZ; entre eles, 4 pacientes mostraram efeitos adversos. A fatalidade também foi relatada em 4 pacientes, que receberam TCZ. Em um estudo de série de casos, 21 pacientes graves com COVID-19 foram tratados com TCZ. Melhoria dos sintomas clínicos neste ensaio foi observada dentro de alguns dias. Quinze dos 20 pacientes reduziram a demanda por oxigênio, e um paciente não necessitou de terapia de oxigênio em cinco dias após TCZ. Em 16 dos 19 pacientes, a proteína C reativa elevada (PCR) voltaram ao intervalo normal. Melhoria nas radiografias de tórax foi observada em 19 casos, e outros pacientes mostraram pouca melhora em suas radiografias de tórax. Três estudos avaliaram a eficácia do TCZ no tratamento de pacientes com câncer ou doenças autoimunes. No primeiro estudo, tratamento com TCZ com resultado favorável foi relatado em um paciente com carcinoma de células dlaras sarcomatóide metastático de células renais, incluindo redução dupla do consumo de oxigênio, melhora na TC de tórax e diminuição do nível de PCR. O segundo estudo relatou um paciente com mieloma múltiplo (MM) que foi tratado com sucesso com TCZ. Os resultados neste ensaio foram				crônica estágio IIIa, Pseudoinfecção por domonas aeruginosa foi encontrada na cultura urinária como um efeito adverso do TCZ.
--	--	--	--	--	--	--	--	--

AminJafari / 02/04/2020 (publicado)	5 / NE	688 (I: NE; C: NE)	Imunoterapia (plasma convalescente , imunoglobulina - acompanhado de tratamento padrão; timosina - acompanhado de Camrelizumab (anti-PD-1 imune inibidor de controle); tocilizumabe.	NE	com oxigênio interrompido e estabilidade na função renal foram observados após Tocilizumab, e então IMiVg foi administrado amodulação do sistema imunológico. Terapia de plasma e intervenção de imunoglobulina em pacientes infectados por coronavírus podem melhorar o resultado clínico. Direcionar IL-6 e seu receptor (IL6R) por Siltuximabe e anticorpos monoclonais de tocilizumabe (mAb) pode mitigar os sintomas relacionados à tempestade de citocinas em pacientes com COVID-19 grave.						
Lan / 19/07/2020 (aceito)	7 / Itália, França, EUA	592 (I:240 ; C: 352)	Tocilizumab: 400 mg intravenosa (i.v.)/324 mg sub cutânea (s.c.)/800 mg i.v./800 mg por kg e repetido após 12h/ 1 ou 2 doses/ 8 mg por kg i.v. hidroxiclo roquina (400 mg/dia) e lopinavir (800 mg/dia) + ritonavir (200 mg/dia). Hdroxiclo roquina (200 mg 2x ao dia), azitromici na (500 mg/dia) e metilpredi nisona. 1hidroxicl oroquina ou lopinavir/r itonavir. Cuidado padrão.	Cinco estudos relataram a taxa de admissão na UTI e a análise combinada que mostrou um risco semelhante de admissão na UTI entre os grupos tocilizumabe e controle (35,1% vs. 15,8%; RR = 1,51, IC 95% 0,33–6,78; I ² = 86%). Três estudos relataram a necessidade de ventilação mecânica e a análise combinada revelou um risco semelhante entre o tocilizumabe e os grupos de controle (32,4%				A análise conjunta dos sete estudos incluídos revelou que a taxa de mortalidade por todas as causas de pacientes com COVID-19 no grupo com tocilizumabe foi de 16,3 (39/240), que foi menor em comparação com o grupo de controle (24,1%; 85/352). No entanto, a diferença não atingiu significância estatística (RR = 0,62, IC 95% 0,31–1,22; I ² = 68%). A análise de sensibilidade após a exclusão de um estudo individual revelou sucessivamente os mesmos resultados. A achados semelhantes foram observados no			TCZ: 1 estudo., 42,9% (18/42) no grupo com tocilizumabe sofreram superinfecção bacteriana, mas nenhuma no grupo controle. Isso foi consistente com outro estudo. em que a administração de tocilizumabe foi independentemente associada à presença de infecções bacterianas secundárias (OR = 3,960, IC 95% 1,351–11,607; P = 0,033). Em outro estudo, o evento adverso mais comum incluiu aumento das

Yu / 00/09/2020 (publicado)	2 / China	204 (I: 139; C: 65)	IFN-α2b, 2x/d, 10mIU/d, 5 mIU IFN-α2b (1ml) foi adicionado para 2ml de água estéril e introduzido por um aerosol por uso de um nebulizador e máscara com Arbidol: 200mg para cada, 3x/d, total de 600mg/d. LPV/r 400mg/100 mg a cada 12 h (via tubo nasogástrico para pacientes intubados) + ribavirina 400 mg a cada 12 h, por 14 dias, + injeção subcutânea uma a três doses de IFN-β1b, 8 mIU por vez, em dias alternados	Arbidol: 200mg (2 tabletes) para cada, três vezes/dia , total de 600 mg/dia. LPV/r oral (lopinavir 400 mg e ritonavir 100 mg) a cada 12 h por 14 dias.	Pacientes que receberam IFN-α2b (sozinho ou combinado com Arbidol) tiveram a depuração viral significativamente acelerada. Em outro estudo, o grupo de intervenção combinada teve menor tempo médio significativo no início do estudo ao esfregaço nasofaríngeo negativo (7 dias) do que o grupo controle (12 dias, razão de risco 4,37 [IC 95% 1,86-10,24], p = 0,001);					Interferon-α e interferon-β: 1 estudo de coorte retrospectivo, 87 participantes com SARS forneceu evidências de qualidade muito baixa sobre se o interferon-α afeta a necessidade de fator estimulador de colônias de
Liu / 06/07/2020 (publicado)	12 / China, EUA, França	1.931 (I: NE; C: NE)	IFN-α2b 5 mIU por inalação de aerosol 2x/d + umifenovir 200mg 3x/d.	Umifenovir 200mg por 7-10d.	Interferon-α e interferon-β: 1 estudo de coorte retrospectivo, 70 participantes com COVID-19 de gravidade mista comparou interferon-α mais umifenovir com umifenovir sozinho e relatou o tempo de eliminação viral e a duração da internação hospitalar. Os participantes que receberam interferon-α tenderam a ter um tempo mais curto para depuração viral (MD 4,6 d, IC 95% -0,5 a 9,6 d) e um menor tempo de internação (MD 4,4 d, IC 95% -1,5 a 10,3 d). A qualidade da evidência foi muito baixa devido ao uso concomitante de umifenovir e à imprecisão dos resultados					

Fajgenbaum / 27/05/2020 (publicado)	155 / China, Afegani stão, França, Aleman ha, Itália, Japão, Coréia, Escócia Cingapu ra, Espanh a, Taiwan, Reino Unido, EUA, Vietná.	9.152 (I: NE; C: NE)	Tocilizumabe. IFN alfa/beta.	NE	O IFN- α / β (N = 107 participantes de N = 14 estudos), foi associado ao TRCS de menor peso, com média (DP) 9,9 (2,65).					granulócitos em pacientes com leucopenia. Não encontramos relatórios de resultados de segurança para interferon- β .
Misra / 18/08/2020 (publicado)	35 / China, EUA, Itália, França, Brasil, Hong Kong, Espanh a, Grécia.	9.170 (I: 4.364 ; C: 4.088) NE: 718	TCZ (NE)	Tratamen to padrão.	Mortalidade: Tocilizumabe vs controle = O tocilizumabe apresentou menos mortalidade significativa por todas as causas em comparação com o grupo controle (RR 0,38; IC 95% 0,16 a 0,93).	Recuperação clínica: Tocilizumabe vs controle = não houve diferença significativa entre os dois grupos em termos de recuperação clínica geral (RR 1,11; IC 95%, 0,80-1,54).				
Subramani an / 18/08/2020 (publicado)	22 / NE	2.649 (I: 2.086 ; C: 563)	TCZ (NE). PC ($\pm$ antivirais e metilprednisol ona, $\pm$ HCQ e LPV/r) com anticorpo IgG neutralizante	Cuidados de suporte. Tratamen to padrão.	PC: 3 séries de casos, 15 participantes. Cinco deles criticamente enfermos com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) estavam em ventilação mecânica no momento do tratamento e previamente tratados com antivirais e metilprednisolona. A temperatura corporal normalizou após 3 dias em quatro dos cinco					

Pei / 04/08/2020 (publicado)	6 / China	1.142 (I: NE; C: NE)	Imunoglobulina intravenosa.	NE		anakira) (RR 0,75, IC 95% 0,31-1,81; I^2 = 38,2%) sem diferença significativa. Entrada na UTI: Exceto agentes imunomoduladores (especialmente tocilizumabe) que resultou em uma redução não significativa (RR 0,73, IC 95% 0,02-26,69; I^2 = 86,7%). Mortalidade: PC observaram uma redução não significativa na mortalidade com RR 0,52 (IC 95% 0,26-1,03).				
						Imunoglobulina intravenosa: Nem os estudos retrospectivos nem o ECR apresentaram dados relativos à dosagem diária, tempo de início e duração da terapia com imunoglobulina intravenosa. Os resultados combinados de 4 estudos retrospectivos revelaram efeitos não significativos do uso de imunoglobulina intravenosa na mortalidade. (OR,				

Putman / 02/08/2020 (publicado)	45 / China, França, Itália, EUA, Brasil, Emirado s Árabes Unidos, Irã, Qatar	8.452 (I: 5.289 : C: 3.163)	Anakinra. Baricitinib. TCZ. IMiV.	TP	Anakinra: 3 estudos (2 estudos de coorte e 1 série de casos). 2 estudos de coorte (agrupados n = 141) avaliaram a mortalidade e foram incluídos na análise quantitativa. Anakinra foi associado a um risco significativamente menor de mortalidade (HR combinado 0,25 [IC 95% 0,12, 0,52]), em comparação com o tratamento padrão. 1 estudo encontrou uma taxa mais baixa de um desfecho composto de ventilação mecânica ou morte, mas outro não encontrou diferença com relação à sobrevida livre de ventilador em 21 dias.	2,66; IC de 95%, 0,72–9,89; P = 0,14; I ² = 93,1%). Baricitinibe: Um estudo de coorte não mostrou diferença significativa na transferência para a UTI em 2 semanas.			TCZ: Sete estudos (3 estudos de coorte e 4 séries de casos). 3 coortes avaliaram a mortalidade. Um não encontrou diferença após o ajuste, outra encontrou uma taxa de mortalidade numericamente mais baixa e um outro encontrou uma taxa de mortalidade numericamente mais alta com tocilizumabe. 2 estudos de coorte mostraram uma taxa significativamente mais baixa de escalonamento do cuidado para ventilação mecânica, enquanto um terceiro descreveu uma taxa mais baixa de recuperação. Imunoglobulina intravenosa (IMiV) = Quatro estudos de coorte avaliaram a mortalidade. Um estudo demonstrou menor risco de mortalidade em 60 dias com IMiV, enquanto 2 outras coortes não demonstraram diferença na sobrevida (48 - 50). Em um estudo de pacientes com cirrose e COVID-19, não houve diferença na mortalidade entre	
---------------------------------------	---	---	---	----	--	---	--	--	---	--

Razmi / 25/08/2020 (aceito)	66 / China, França, Itália, EUA, Brasil, Irã, Qatar, Grécia, Coreia do Sul.	6.199 (I: 4.721 ; C: 1.478)	TCZ 80-600mg por vez. TCZ 4-8mg/kg de peso corporal. Anakinra 5mg/kg 2x/dia, duração média de 9d. Siltuximabe (dose média 900mg). 3 infusões i.v. de 5 x 107 CTM de cordão umbilical humano. PC 200mL com os títulos de anticorpos neutralizantes de > 1: 640 + TP. IMiV durante 48h de admissão. IMiV (admissão ≤ 7 dias) dose (> 15g/d). TPS ± IMiV.	Tratamen to padrão (antibiótic os, antivirais, oxigenote rapia, ventilaçã o não invasiva ou invasiva). IMiV após 48h de admissão	Tocilizumabe: 1 estudo retrospectivo, 15 participantes, mostrou que a maioria deles atingiu uma condição estável refletida por um declínio imediato nos níveis de PCR (P <0,01) após TCZ. 1 estudo, 21 participantes graves que haviam recebido tratamento padrão por uma semana antes da administração de TCZ, mas sua condição havia piorado, mostrou que a administração de TCZ levou à alta de todos os pacientes após, em média, 15,1 dias. Anakinra: 1 estudo de coorte, 29 participantes com SDRA, mostrou que anakinra em altas doses proporcionou benefício de sobrevida (90%) em comparação ao grupo de controle (56%) (p = 0,09), 21 dias após receber anakinra. Geleia de Wharton do cordão umbilical humana e células-tronco mesenquimais (CTM): 1 relato de caso em um caso crítico que tinha lesão hepática. Depois de 4 dias da segunda infusão de CTM, o caso foi desmamado da ventilação. Todos os marcadores avaliados, incluindo PCR, alanina aminotransferase (ALT) / aspartato aminotransferase (AST) e contagens de células T circulantes, voltaram aos intervalos da linha de base. 1 EC com placebo mostrou que o transplante de CTM levou à melhora da função pulmonar e indicações inflamatórias, redução da citocina pró-inflamatória TNF-α (P <0.05) e aumento do fator anti-inflamatório IL-10 (P <0.05) dentro de alguns dias em comparação com o grupo tratado comatendimento padrão. Em 1 estudo de coorte, 41 participantes graves (divididos aleatoriamente em grupo tratado padrão (n = 29) e grupo tratado com CTM + tratamento padrão (n = 12). Do 3º ao 7º dia de terapia, a infusão de CTM acelerou visivelmente a melhora dos sintomas clínicos, oxigenação e absorção da inflamação pulmonar, juntamente com uma redução significativa no nível de PCR e IL-6. A mortalidade em 28 dias foi igual a			pacientes que receberam e aqueles que não receberam IMiV. A direção do efeito foi dividida igualmente de acordo com a contagem de votos.	Siltuximabe: 1 estudo, 21 participantes que desenvolveram SDRA, a administração de siltuximabe levou à melhora das condições clínicas em 7 casos e ao estado estabilizado em 9 pacientes. 24% (5/21) deles sofreram um estado de deterioração. Terapia com imunoglobulina intravenosa (IMiV): 1 estudo retrospectivo, participantes graves, mostrou que o tratamento com IMiV durante 48h de admissão poderia mitigar a aplicação de ventilação mecânica (p = 0,016), diminuir o tempo de internação hospitalar e na UTI (p = 0,0055) e melhorar a mortalidade em 28 dias (p = 0,009) em comparação com administração de IMiV após 48h da admissão. 1 estudo de coorte multicêntrico mostrou que a administração precoce (admissão ≤ 7 dias) de alta dose de IMiV (> 15g/d) melhorou os	Terapia direcionada de citocina (TCZ, anakinra, siltuximabe): Dois estudos indicaram uma elevação nos efeitos adversos, incluindo hipertiglicerídeo agudo e candidemia.
-----------------------------------	---	---	--	---	--	--	--	---	---	---

						0% no grupo tratado com CTM, enquanto foi igual a 10,34% para o grupo tratamento padrão. Plasma convalescente (PC): 1 estudo prospectivo, 10 participantes graves. Após a transfusão de PC, as condições clínicas melhoraram notavelmente, além do aumento da saturação da oxihemoglobina em 3 dias, indicando a recuperação da função pulmonar. A imunoterapia com PC foi bem tolerada e levou à neutralização e ao desaparecimento da viremia nos pacientes graves em 7 dias, com mortalidade de 0% (0/10). Terapia de purificação do sangue (TPS): Um estudo de série de casos, 3 participantes críticos na UTI. A terapia de purificação do sangue levou à normalização dos marcadores inflamatórios. 2 pacientes saíram do ventilador com sucesso e alcançaram um estado clínico estável. Outro estudo de caso relatou que um caso crítico, que não respondeu às intervenções convencionais, foi recuperado imediatamente após o tratamento com TPS intensivo seguida de IMiV.			resultados apenas de casos críticos, mas não dos graves. Em vários outros estudos em pacientes com COVID-19 gravemente ou criticamente enfermos, embora se tenha usado IMiV, foi impossível determinar a eficácia da administração na recuperação de COVID-19.	
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--	--

MEDICINA TRADICIONAL CHINESA

Autor / ano publicação ou aceite	Nº / país estudos 1ª	n total (I; C)	Intervenção	Controle	Favorável intervenção	Indiferente	Favorável controle	Incerto	EAs
Xiong/02/07/2020 (publicado)	18/China	2.270 (I: 1.212 ; C: 1.058)	Medicina Tradicional chinesa-fi toterapia chinesa (MTC) + tratamento o controle.	Antivirais (lopinavir/ritonavir; arbidol; ribavirin; interferon; darunavir; corbita; hidroxicloroquina; oseltamivir; ganciclovir; tonavir);	Havia 749 pacientes no grupo MTC e 653 no grupo controle. Uma melhora significativa na TC do pulmão foi identificada por MTC nesta meta-análise (13 ensaios, n = 1.402; RR = 1,23; IC de 95%: 1,15-1,32; I² = 31%, P <0,00001). A taxa de cura clínica foi definida como o seguinte critério de alta 4 na diretriz para o diagnóstico e tratamento da nova pneumonia infectada com coronavírus (2019-nCoV): a) temperatura corporal voltou ao normal por mais de 3 dias, b) sintomas respiratórios melhoraram significativamente, c) a imagem pulmonar mostrou absorção óbvia de inflamação e d) duas vezes consecutivas de novo teste de ácido	O efeito do MTC na morte foi relatado em 4 ensaios. Havia 256 pacientes no grupo MTC e 207 no grupo Controle. A meta-análise não mostrou diferença significativa na morte entre os grupos (4 ensaios, n = 463; RR = 0,34; IC de 95%: 0,05-2,18; I² = 0%, P =		Para o número de neutrófilos (NEU), 3 estudos envolvendo 167 pacientes foram inscritos. Como os dados de enumeração e porcentagem foram usados em 2 ensaios, a meta-análise não pôde ser conduzida em conformidade.	10 estudos relataram efeitos adversos. Entre eles, nenhum efeito adverso foi identificado em ambos os grupos. Os efeitos adversos em 6 estudos

				antibacterianos (moxifloxacina; quivolidina; levofloxacina; azitromicina; cefalosporina; penicilina); antitúberculares e antiasmáticos (asmeclax); dextrofenil; ambroxol; doxofenilina); antiinflamatórios; imunomoduladores; globulinas; gama; prednisona; abidol; hidrocortisona; oxigênio; terapia de suporte.	núcleo de coronavírus negativo no trato respiratório (o intervalo de amostragem deve ser de pelo menos 1 dia). Sete estudos avaliaram os efeitos da MTC na taxa de cura clínica. Havia 760 pacientes no grupo MTC e 763 no grupo Controle. MTC exibiu uma melhoria significativa na taxa de cura clínica (7 ensaios, $n = 1.523$; $RR = 1,18$; $IC\ 95\%: 1,13-1,24$; $I^2 = 24\%$, $P < 0,00001$);. Os efeitos da MTC em casos leves a críticos foram avaliados em 11 ensaios. Havia 703 pacientes no grupo MTC e 543 no grupo Controle. Uma melhoria significativa na variação de casos leves a críticos foi observada por MTC (11 ensaios, $n = 1246$; $RR = 0,40$; $IC\ 95\%: 0,29$ a $0,56$; $I^2 = 0\%$, $P < 0,00001$);. Dois estudos avaliando a duração da internação hospitalar foram incluídos para análise posterior. Havia 83 pacientes no grupo MTC e 36 no grupo Controle. Meta-análise mostrou uma redução significativa no tempo de internação por MTC (2 ensaios, $n = 119$; $WMD: -1,99$; $IC\ 95\%: -3,28$ a $-0,70$; $I^2 = 0\%$, $P = 0,002$);. A pontuação total do sintoma clínico foi avaliada em 2 estudos. Havia 101 pacientes no grupo MTC e 32 no grupo Controle. A meta-análise revelou uma melhoria significativa na pontuação total dos sintomas clínicos (2 ensaios, $n = 133$; $ADMI: -1,84$; $IC\ 95\%: -3,10$ a $-0,58$; $I^2 = 0\%$, $P = 0,004$);. No campo do tempo de redução da febre, havia 551 pacientes no grupo MTC e 466 no grupo Controle. Os resultados agregados, incluindo 10 ensaios, sugeriram que o tempo de redução da febre é significativamente melhorado por MTC (10 ensaios, $n = 1017$; $WMD: -1,36$; $IC\ 95\%: -1,80$ a $-0,93$; $I^2 = 58\%$, $P < 0,00001$);. No campo da pontuação dos sintomas de febre, havia 433 pacientes no grupo MTC e 452 no grupo Controle. Foi identificado que a pontuação de febre é significativamente reduzida por MTC (3 ensaios, $n = 885$; $ADMI: -0,60$; $IC\ 95\%: -0,69$ a $-0,50$; $I^2 = 61\%$, $P < 0,00001$);. No campo do número de casos de redução da tosse, havia 240 pacientes no grupo MTC e 182 no grupo Controle. A meta-análise mostrou uma melhoria significativa no número de casos de redução da tosse por MTC (6 ensaios, $n = 422$; $RR = 1,50$; $IC\ 95\%: 1,26-1,78$; $I^2 = 0\%$, $P < 0,00001$);. No campo do escore de sintomas de tosse, havia 459 pacientes no grupo MTC e 475 no grupo Controle. Os resultados agregados sugeriram que a tosse é significativamente melhorada por MTC (4 ensaios, $n = 934$;	0,26;) Os efeitos da MTC em que variam de casos críticos a leves foram avaliados em 2 ensaios. Havia 100 pacientes no grupo MTC e 67 no grupo Controle. Em comparação com Controle, nenhuma diferença significativa na variação de casos críticos a leves foi identificada ($RR = 1,34$; $IC\ 95\%: 0,47-3,80$; $I^2 = 0\%$, $P = 0,58$);. No campo do número de casos de redução da febre, havia 238 pacientes no grupo MTC e 150 no grupo Controle. A meta-análise não revelou nenhuma diferença significativa no número de redução da febre entre os grupos (5 ensaios, $n = 388$; $RR = 1,28$; $IC\ 95\%: 0,98-1,67$; $I^2 = 66\%$, $P = 0,07$);. No campo do tempo de desaparecimento da tosse, havia 362 pacientes no grupo MTC e 336 no grupo Controle. Nenhuma diferença significativa no tempo de desaparecimento da tosse entre MTC e Controle foi identificada neste estudo (6 ensaios, $n = 698$; $WMD: -1,42$; $IC\ 95\%:$	Entre eles, uma melhoria significativa de NEU foi identificada em 1 ensaio ($P < 0,05$), enquanto conclusões negativas foram encontradas nos 2 ensaios restantes.	incluíram reações gastrointestinais (distensão abdominal, diarreia, dor abdominal, náuseas, vômitos, arroto, refluxo ácido, falta de apetite), dor de cabeça, tontura, sonolência, função hepática anormal, disfunção renal e alergia a medicamentos. Todos os efeitos adversos relatados foram liberados espontaneamente em ambos os grupos MTC e Controle. A meta-análise identificou que nenhuma diferença significativa entre os grupos foi identificada. Em termos de efeitos adversos, nenhum desconforto grave e disfunção
--	--	--	--	--	---	---	--	--

Fan/ 31/07/2020 (publicado)	7/Chin a	732 (I: 394;	Fitoterapi a chinesa (CHM)	cuidados padrão (tratamentos)	WMD: -0,78; IC 95%: -1,32 a -0,24; $I^2 = 99\%$; $P = 0,004$); Para o número de casos de redução de fadiga, havia 167 pacientes no grupo MTC e 140 no grupo Controle. Uma melhora significativa no número de casos de redução de fadiga por MTC foi identificada nesta meta-análise (5 ensaios, $n = 307$; $RR = 1,73$; IC de 95%: 1,39-2,16; $I^2 = 0\%$, $P < 0,00001$); Para pontuação dos sintomas de fadiga, havia 459 pacientes no grupo MTC e 475 no grupo Controle. Em comparação com Controle, uma melhora significativa na pontuação dos sintomas de fadiga foi observada por MTC (4 ensaios, $n = 934$; $ADM: -0,70$; IC de 95%: -0,98 a -0,42; $I^2 = 97\%$, $P < 0,00001$); Para o tempo de desaparecimento da fadiga, havia 301 pacientes no grupo MTC e 284 no grupo Controle. A melhora no tempo de desaparecimento da fadiga também foi identificada no grupo MTC em comparação com o grupo Controle (4 ensaios, $n = 585$; $WMD: -1,13$; IC 95%: -2,22 a -0,04; $I^2 = 93\%$, $P = 0,04$); A eficácia do MTC na síndrome TCM foi avaliada em 5 estudos. Apenas 3 ensaios puderam ser incluídos neste estudo. Havia 141 pacientes no grupo MTC e 84 no grupo Controle. A meta-análise mostrou melhora significativa por MTC na síndrome TCM (3 ensaios, $n = 225$; $WMD: -3,67$; IC 95%: -6,60 a -0,73; $I^2 = 86\%$, $P = 0,01$); O efeito do MTC no teste de ácido nucleico viral foi relatado em 4 estudos. Havia 260 pacientes no grupo MTC e 209 no grupo Controle. Uma melhora significativa na taxa de conversão negativa do teste de ácido nucleico viral foi identificada por MTC quando comparado com Controle (4 ensaios, $n = 469$; $RR = 1,18$; IC de 95%: 1,04-1,34; $I^2 = 41\%$, $P = 0,01$); Além disso, o tempo de conversão negativa do teste de ácido nucleico viral foi relatado em 1 ensaio, e um tempo mais curto foi identificado no grupo MTC ($9,32 \pm 3,03$ vs $11,89 \pm 3,21$). Os níveis de PCR no início e após a intervenção foram registrados em 7 ensaios. Embora uma conclusão positiva tenha sido identificada em 1 ensaio, ela não pôde ser incluída na meta-análise devido aos dados de enumeração. A meta-análise dos 6 ensaios restantes revelou que a PCR é significativamente reduzida por MTC (6 ensaios, $n = 1100$; $WMD: -8,91$; IC de 95%: -12,56 a -5,27; $I^2 = 97\%$, $P < 0,00001$);	-2,82 a -0,01; $I^2 = 90\%$, $P = 0,05$); Seis estudos avaliaram a eficácia do MTC no número de leucócitos. Como os dados de enumeração foram usados em 1 ensaio, 5 ensaios foram incluídos neste estudo. Havia 585 pacientes no grupo MTC e 566 no grupo Controle. A meta-análise não mostrou diferença significativa entre MTC e Controle no número de leucócitos em pacientes com COVID-19 (5 ensaios, $n = 1151$; $WMD: 0,27$; IC de 95%: -0,22 a 0,76; $I^2 = 95\%$, $P = 0,28$); Os efeitos do MTC no nível de linfócitos (LYM) foram avaliados em 6 ensaios. Como os dados de enumeração e porcentagem foram relatados em 2 estudos com conclusões positivas, apenas 4 estudos foram incluídos nesta meta-análise. A meta-análise não revelou nenhuma diferença significativa entre os grupos no nível de LYM (4 ensaios, $n = 483$; $WMD: 0,24$; IC de 95%: -0,04 a 0,51; $I^2 = 97\%$, $P = 0,09$);	hepática e renal foram identificados no grupo MTC. Os resultados indicaram que o MTC pode ser relativamente seguro para COVID-19. No entanto, como os efeitos adversos não foram relatados em alguns estudos, a segurança da MTC deve ser observada e relatada em informações mais detalhadas. A meta-análise identificou que nenhuma diferença significativa entre MTC e Controle foi identificada (9 ensaios, $n = 1.069$; $RR = 0,93$; IC de 95%: 0,49-1,75; $I^2 = 46\%$, $P = 0,82$);	Nenhum evento adverso grave
-----------------------------------	-------------	--------------------	----------------------------------	-------------------------------------	---	---	--	-----------------------------

		C: 338)	granulos ou capsulas + cuidados padrão [tratament os convencio nais da medicina ocidental ou rotina médica de cuidado, medicam entos antivirais (como arbidol, lopinavir-r itonavir, remdesivi r e a-interfero n), medicam entos antibacter ianos (como moxifloxa cina, levofloxac ina, azitromici na, cefalospo rinas e penicilina) , corticoste roides sistêmico s, medicam entos de apoio	convenciona is da medicina ocidental ou rotina médica de cuidado, medicament os antivirais (como arbidol, lopinavir-rito navir, remdesivir e a-interferon), medicament os antibacterian os (como moxifloxacina, levofloxacina, azitromicina, cefalosporinas e penicilina), corticosteroides sistêmicos, medicamentos de apoio (como globulina e metilprednisol) e oxigenoterapia e suporte respiratório].	mais SC teve um efeito superior na mudança de pontuação de sintoma e sinal (1,30 por SMD, IC 95% [2,43, 0,16]; 3 estudos; n = 261, P = 0,03), no marcador inflamatório C-proteína reativa (PCR, mg / L; 11,82 por MD, IC 95% [17,95, 5,69]; 5 estudos; n = 325, P = 0,0002), em número de pacientes com tomografia computadorizada de pulmão melhorada (1,34 por razão de risco, IC de 95% [1,19, 1,51]; 4 estudos; n = 489, P <0,00001).				foi relatado em qualquer um dos sete estudos incluídos. Ding et al. relataram dois casos de disfunção hepática leve no grupo experimental e três casos no grupo controle. No estudo de Duan et al., 27 participantes queixaram-se de diarreia no grupo experimental e nenhum no grupo controle. Não houve diferença significativa no número de eventos adversos experimentados por grupos de controle e tratamento em quatro estudos. Hu et al. relatou que os participantes não experimentaram eventos adversos e Ye et al. não relatou eventos adversos.
--	--	------------	--	--	---	--	--	--	--

					com o tratamento apenas com LH, o LH combinado com arbidol foi mais eficaz. No entanto, a taxa de função hepática anormal no grupo de medicação combinada foi maior do que no grupo de medicação única e deve ser motivo de preocupação. Além disso, Chen DZ et al. e Wang FC et al. mostraram que o LH combinado com o tratamento convencional teve um efeito significativo no tratamento de pacientes com COVID-19 por meio de casos retrospectivos. E a taxa efetiva de tratamento por 7 dias foi significativamente maior do que a do tratamento por 5 dias. Wang FC et al. também mostrou que quanto mais longo o curso do tratamento, mais fácil é para os indicadores de teste de laboratório voltarem ao normal.		perda de apetite. Mas a taxa desses eventos adversos entre os dois grupos não teve diferença estatisticamente significativa.
Luo/11/07/2020 (publicado)	19/China	1.464 (I: 818; C: 646)	Fitoterapia Chinesa (CHM) grânulo ou capsula + tratamento dos de rotina (TR); ou ribavirin + arbidol+moxifloxacina; ou n+TR; ou CHM + arbidol + ganciclovir + n + TR + moxifloxacina; ou moxifloxacina + ambroxol; ou arbidol+ambroxol; lopinavir+interferon+ribavirin (injeção/não); ou fumigação + vitamina E; ou	Lopinavir+a-interferon+arbidol+ribavirin (injeção/não); ou tratamento de rotina (TR); ou ribavirin + vitamina E+ácido fólico; ou suporte nutricional+supORTE respiratório+arbidol+lopinavir; ou arbidol+interferon+terapia de suporte; ou oxigênio inalado + tratamento nutricional; ou interferon+ribavirin+carbostyrl+supORTE respiratório; ou arbidol+moxifloxacina+TR; ou	Dez estudos relataram a eficácia clínica geral do tratamento com Fitoterapia Chinesa (MTC). Os resultados da meta-análise mostraram que a eficácia clínica geral do tratamento com COVID-19 foi melhor no grupo de combinação de MTC do que no grupo de controle, e a diferença foi estatisticamente significativa. Melhoría na tomografia computadorizada foi observada em treze estudos que avaliaram as melhorias nos achados tomográficos na combinação de MTC e nos grupos de controle. A meta-análise revelou uma melhoria significativamente crescente nos achados da tomografia computadorizada no grupo de combinação MTC. A qualidade da evidência era baixa. Um total de 11 estudos relataram agravamento em COVID-19 após o tratamento. A porcentagem de casos que se tornaram graves / críticos foi significativamente menor no grupo de combinação de MTC do que no grupo de controle. A qualidade da evidência foi baixa. A meta-análise mostrou que a eficácia clínica geral (OR = 2,67, IC 95% 1,83-3,89, I2 = 0%), melhora na tomografia computadorizada (OR = 2,43, IC 95% 1,80- 3,29, I2 = 0%), porcentagem de casos se tornando graves / críticos (OR = 0,40, IC 95% 0,24-0,67, I2 = 17,1%), taxa de negatividade da reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) (OR = 2,55, IC 95% 1,06 6,17, I2 = 56,4%) e a taxa de desaparecimento dos sintomas (febre, tosse e fadiga) foram superiores pelo tratamento combinado de MTC de COVID-19: A meta-análise sugeriu que as taxas de desaparecimento da febre (OR = 3,17, IC 95% 1,95-5,15, I2 = 0%), tosse (OR = 2,95, IC 95% 1,88-4,63, I2 = 0%) e fadiga (OR = 2,61, IC 95% 1,56-4,34, I2 = 0%) foram maiores no grupo de combinação MTC em comparação com o grupo de controle. A qualidade da evidência era		EAs: Um total de quinze estudos relataram a taxa de efeitos adversos. No entanto, oito estudos não relataram eventos adversos em nenhum dos grupos. As principais reações adversas foram reações gastrointestinais, como náuseas, dor abdominal e diarreia, que podem ser aliviadas com repouso. Meta-análise não indicou diferença significativa em EA entre pacientes COVID-19 na combinação de MTC e grupos de controle (OR =

				ganciclovir+ moxifloxacina +TR; ou arbidol+supo- rte nutricional; ou arbidol+moxi- floxacina+am- broxol; ou arbidol+amb- roxol.	suporte respiratório +arbidol; +lopinavir; ou arbidol+in- terferon+ti- erapia suporte; ou oxigênio inalado+tr- atamento nutricional ; ou interferon +ribavirin +carbosty- ril+suporte e respiratóri- o.			baixa. No entanto, não houve diferença estatística entre os dois grupos em termos de tempo de internação (WMD = -0,46; IC 95% -3,87 - 2,95, I ² = 99,5%).				1,21, IC 95% 0,48 - 3,07, I ² = 43,5%). A qualidade da evidência era baixa
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA

Autor / ano publicação ou aceite	Nº / país estudos 1ª	Nº total (I; C)	Intervenção	Controle	Favorável intervenção	Indiferente	Favorável controle	Incerto	EAs
Haidich et al. 2007 (publicado)	25/Espanha, Alemanha, China, EUA, Itália, Europa (NE), Japão	3.428 (I: 479; C: 2.949)	ECMO (oxigenação por membrana extracorpórea) (veno-venoso [VV] e veno-arterial [VA])	Sem ECMO				ECMO (oxigenação por membrana extracorpórea) (veno-venoso [VV] e veno-arterial [VA]) para COVID-19. De acordo com uma RS e meta-análise, o uso de VV - ECMO em insuficiência respiratória aguda grave foi associado à redução da mortalidade em 60 dias (RR, 0,73; IC 95% 0,58 - 0,92) quando comparado com a ventilação mecânica convencional. O ensaio CESAR mostrou que a sobrevivência em 6 meses com VV - ECMO foi de 63% em comparação com 47% no grupo de tratamento convencional (P = 0,03). 3 estudos relataram 100% de mortalidade para pacientes com SDR colocados em ECMO, enquanto Yang et al relataram uma taxa de mortalidade similarmente alta de 83,33% (15 mortes no total). Guan et al relataram que os 5 pacientes que foram colocados em ECMO apresentaram o desfecho primário composto que consistiu em admissão à UTI, uso de ventilação mecânica ou morte. Embora 3 pacientes tenham se recuperado após ECMO, 4 (dois dos quais estavam em coma) permaneceram em ECMO e 5 morreram. Apesar disso, o estudo atribuiu metade das mortes ao choque séptico e falência de múltiplos órgãos. Incerteza se os pacientes em questão apresentaram falência de múltiplos órgãos durante a ECMO; se fosse esse o caso,	ECMO (oxigenação por membrana extracorpórea) (veno-venoso [VV] e veno-arterial [VA]) para COVID-19. De acordo com uma RS e meta-análise, o uso de VV - ECMO em insuficiência respiratória aguda grave foi associado à redução da mortalidade em 60 dias (RR, 0,73; IC 95% 0,58 - 0,92) quando comparado com a ventilação mecânica convencional. O ensaio CESAR mostrou que a sobrevivência em 6 meses com VV - ECMO foi de 63% em comparação com 47% no grupo de tratamento convencional (P = 0,03). 3 estudos relataram 100% de mortalidade para pacientes com SDR colocados em ECMO, enquanto Yang et al relataram uma taxa de mortalidade similarmente alta de 83,33% (15 mortes no total). Guan et al relataram que os 5 pacientes que foram colocados em ECMO apresentaram o desfecho primário composto que consistiu em admissão à UTI, uso de ventilação mecânica ou morte. Embora 3 pacientes tenham se recuperado após ECMO, 4 (dois dos quais estavam em coma) permaneceram em ECMO e 5 morreram. Apesar disso, o estudo atribuiu metade das mortes ao choque séptico e falência de múltiplos órgãos. Incerteza se os pacientes em questão apresentaram falência de múltiplos órgãos durante a ECMO; se fosse esse o caso,

