

NOTA TÉCNICA 001 DE 24 DE FEVEREIRO DE 2021

AO MINISTÉRIO PÚBLICO FEDERAL – PROCURADORIA DA REPÚBLICA EM GOIÁS.

AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DO ATENDIMENTO INTEGRAL DAS PESSOAS ACOMETIDAS COM A COVID-19: O ESTADO DA ARTE ATUAL, COM ÊNFASE NO TRATAMENTO NA FASE INICIAL (REPLICAÇÃO VIRAL) DA DOENÇA.

Responsáveis pela elaboração:

Ricardo Ariel Zimmerman

Médico, pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS) com residência em infectologia pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Consultor na elaboração de documentos e protocolos institucionais de manejo da COVID-19.

Bruno Campello de Souza

Psicólogo, mestre e doutor em psicologia cognitiva pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Pesquisador de tecnologias digitais com indivíduos e organizações e aplicação de métodos estatísticos em qualquer contexto.

Rute Alves Pereira e Costa

Biomédica, mestre em fisiopatologia médica e doutora em ciências pela Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e pós doutora pelo Laboratório Nacional de Biociências (LNBio) e pela *Harvard Medical School*.

Francisco Eduardo Cardoso Alves

Médico, pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) com residência em infectologia pelo Instituto de Infectologia Emílio Ribas (SES/SP). Perito Médico Federal do Ministério da Economia. Co-autor das Orientações para o Tratamento Precoce da COVID-19 do Ministério da Saúde (Nota Informativa nº17/2020/SE/GAB/MS, de 11 de agosto de 2020).

SUMÁRIO

	PÁG.
1. APRESENTAÇÃO	3
2. INTRODUÇÃO	7
3. DESENVOLVIMENTO	9
3.1. Evidências científicas no contexto de emergência de saúde pública de âmbito internacional. Importância dos estudos <i>preprints</i>.	9
3.2. Papel dos Estudos Observacionais	12
3.3. História Natural da Doença	14
3.4. Tratamento inicial	22
3.5. Análise Crítica dos Ensaios Clínicos Randomizados com Hidroxicloroquina em monoterapia	23
3.6. Esquemas Terapêuticos para Tratamento Inicial	27
3.6.1. Cloroquina/Hidroxicloroquina como opção terapêutica para o tratamento da fase inicial (até cinco dias) da COVID-19	27
3.6.2. Cloroquina/Hidroxicloroquina como opção terapêutica para o tratamento da fase tardio da COVID-19 (mais de cinco dias)	31
3.6.3. Segurança da cloroquina/hidroxicloroquina	32
3.6.4. Ivermectina como possível opção terapêutica para tratamento inicial e tardio da COVID-19 e a sua relação dose-efeito com benefício clínico	34
3.6.5. Colchicina como opção terapêutica para tratamento inicial.	37
3.6.6. Terapia anti-TMPRSS-2 (anti-androgênicos e bromexina ou seu derivado ambroxol) como opção terapêutica para tratamento inicial	38
3.6.7. Nitazoxanida como possível opção terapêutica para o tratamento inicial	41
3.6.8. Doxiciclina como possível opção terapêutica para o tratamento inicial	42
3.6.9. Reposição de vitamina D no manejo da COVID-19	42

3.6.10. Esquemas terapêuticos em pesquisa e acompanhamento	43
3.7. Nível de evidência das opções terapêuticas	50
3.8. Proposta de ferramenta para diagnóstico clínico da COVID-19	52
3.9. Escore clínico para diagnóstico da COVID-19	52
4. CONCLUSÃO	62
5. REFERÊNCIAS	63
6. ANEXOS	98

LISTA DE FIGURAS, TABELAS E FLUXOGRAMAS	PÁG.
FIGURA 1: Sinais e sintomas da COVID-19.	16
FIGURA 2: Nível de evidência dos estudos sobre tratamento segundo o tipo de estudo e natureza do desfecho.	51
FIGURA 3: Combinações de pontuação de diagnóstico clínico AndroCov	57
FIGURA 4: Manejo de diagnóstico de COVID-19 de acordo com as características clínicas e contato domiciliar positivo	59
FIGURA 5: Escore clínico para diagnóstico da COVID-19	61
TABELA 1: Relação de dose e efeito da hidroxicloroquina reportadas em estudos.	31
TABELA 2: Posologia de medicamentos para uso inicial na COVID-19	47
FLUXOGRAMA 1: Fluxograma decisório para tratamento da COVID-19	45

1. APRESENTAÇÃO

Considerando que:

1. A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu, em 11 de março de 2020, a COVID-19 como pandemia e que foram confirmados no mundo 94.124.612 casos da doença até 19 de janeiro de 2021;
2. O Ministério da Saúde do Brasil reconheceu a existência de transmissão comunitária em todo território nacional, em 20 de março de 2020 e que foram confirmados no país 8.573.864 casos da doença até 19 de janeiro de 2021;
3. A manutenção do acompanhamento da comunidade científica dos resultados de estudos com medicamentos é de extrema relevância para atualizar periodicamente as orientações para o tratamento da COVID-19;
4. Já existem evidências científicas que possibilitam a indicação de terapia farmacológica segura e eficaz para a COVID-19;
5. A prescrição de todo e qualquer medicamento é prerrogativa do médico, e que o tratamento do paciente suspeito ou portador de COVID-19 deve ser baseado na autonomia do paciente ou de seu responsável legal, caso o paciente esteja incapacitado ou seja menor de idade, por meio do termo de consentimento livre e esclarecido, e deve também respeitar a autonomia do médico, com o intuito de qualificar a relação médico-paciente para oferecer o melhor tratamento disponível no momento;
6. As medidas de tratamento farmacológico da COVID-19, como “o tratamento inicial” ou outras formas de abordagem desta doença, estão amparadas pelo

Parecer CFM nº 004/2020, de 16 de abril de 2020 e pela Nota Informativa nº17/2020/SE/GAB/MS, do Ministério da Saúde, de 11 de agosto de 2020.

7. As medidas de tratamento farmacológico da COVID-19, como o “tratamento inicial” e o “tratamento tardio”, informadas neste documento podem, e devem, ter ação complementar às demais medidas de controle da pandemia atual. Elas não substituem políticas de imunizações e medidas não farmacológicas de controle (como, por exemplo, reforço de higienização de mãos e ambientes, uso de máscaras em locais fechados, não exposição a aglomerações e distanciamento social). Em uma situação pandêmica grave, todas as medidas potencialmente úteis devem ser consideradas, desde que se respeite a autonomia do médico e o princípio ético universal da não - maleficiência;
8. Há a necessidade de um diagnóstico mais rápido para a doença;
9. As medidas de diagnóstico podem, e devem, ter ação complementar umas às outras, e a indicação de uma ferramenta (construto) para diagnóstico clínico não rebaixa o papel das técnicas laboratoriais para diagnóstico da COVID-19.
10. A rápida redução da carga viral e dos marcadores inflamatórios é o principal objetivo do tratamento inicial, pois estes eventos é que irão impactar na redução de duração de sintomas, dias de internação e mortalidade.

11. O teste de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), em particular, continua sendo o padrão ouro para detecção do SARS-CoV-2. Seu papel é insubstituível no rastreamento de contatos, fundamental para a investigação dos padrões de disseminação viral. Além disso, o teste é de extrema importância para determinar condutas individuais em situações de circulação reduzida do vírus (menor prevalência pré-teste);

12. A medicina é uma ciência em constante evolução e que a COVID-19 é um novo ente em nosso ecossistema e o maior desafio para a saúde pública mundial neste século, portanto exige os esforços colaborativos de diversas áreas do conhecimento humano.

13. O Ministério Público é instituição permanente e essencial à função jurisdicional do Estado Brasileiro, sendo responsável, perante o Judiciário, pela defesa da ordem jurídica e dos interesses indisponíveis da sociedade, pela fiel observância da Constituição e das leis nacionais, zelando pelo efetivo respeito dos poderes públicos e dos serviços de relevância pública aos direitos assegurados na Constituição Federal e promovendo as medidas necessárias a sua garantia;

Apresenta-se a presente Nota Técnica, a pedido, que poderá ser atualizada conforme a necessidade, com vistas a subsidiar tecnicamente as orientações do Ministério Público Federal no enfrentamento da pandemia do novo coronavírus, para o tratamento em fase inicial da COVID-19, bem como apresentar ferramenta para diagnóstico clínico da doença.

2. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença sistêmica geralmente leve a moderada, mas potencialmente letal, causada pelo Coronavírus associado a Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), inicialmente denominado de novo coronavírus, vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 ou 2019-nCoV, quando reconhecido pela primeira vez, em janeiro de 2020. O agente causal é um vírus de RNA de fita simples, orientada positivamente, pertencente à família *Coronaviridae*. Outros seis agentes já haviam sido reconhecidos como patógenos humanos: 229E, OC43, NL63, HKU1, Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARSCoV) e vírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). A fisiopatologia do SARS-CoV-2 inclui o desenvolvimento de infecção do trato respiratório inferior com potencial para causar pneumonia grave e muitas vezes fatal¹.

A patogênese da infecção por SARS-CoV-2 em humanos se manifesta desde a forma assintomática a formas leves, podendo chegar a insuficiência respiratória grave. Ao se ligar às células epiteliais no trato respiratório, o SARS-CoV-2 começa a se replicar e migrar para as vias aéreas e entra nas células epiteliais alveolares nos pulmões. A rápida replicação do SARS-CoV-2 nos pulmões pode desencadear uma forte resposta imunológica. A síndrome da tempestade de citocinas causa síndrome do desconforto respiratório agudo e insuficiência respiratória, que é considerada a principal causa de morte em pacientes com COVID-19. Pacientes com idade avançada (> 60 anos) e com doenças pré-existentes graves (em especial obesidade, diabetes e hipertensão) têm maior risco de desenvolver síndrome do desconforto respiratório agudo e óbito. A falência de múltiplos órgãos também é relatada em alguns casos de COVID-19.⁹⁸

O padrão ouro diagnóstico para o SARS-Cov-2 é a reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) em amostras respiratórias (por exemplo, nasofaringe)². A sensibilidade do teste, contudo, varia de acordo com o momento da amostragem em relação à exposição. Estudos de modelagem estimaram a sensibilidade do RT-PCR em 33%, quatro dias após a exposição, 62% no dia do início dos sintomas e 80%, três dias após o início dos sintomas^{3,4,5}. Fatores que contribuem para resultados de testes falso-negativos incluem a adequação da técnica de coleta, fonte anatômica da amostra e tempo de exposição até sua execução³.

As consequências geradas pela atual crise sanitária do SARS-CoV-2 são variadas e ainda imprevisíveis em sua magnitude por todo o mundo. Ao se analisar o sistema de saúde brasileiro (Sistema Único de Saúde - SUS) e os danos causados pela pandemia, foram previstas quatro grandes ondas de impacto sobre a rede assistencial.

A primeira onda sobre o sistema de saúde é aquela gerada pela própria doença, a COVID-19. Aqui estão incluídos possíveis picos de incidência, necessidades assistenciais especializadas aumentadas pelos casos graves que necessitem de intubação orotraqueal por longos períodos e mobilização de recursos diversos para lidar com a crise em seus mais diversos aspectos⁶.

O papel da administração pública frente à primeira onda é promover um combate integral à doença, que consiste num conjunto complexo e integrado de ações, estratégias e serviços que devem ser coordenados, operacionalizados e implementados no âmbito da assistência (em seus 3 níveis), vigilância em saúde (epidemiológica, laboratorial e saúde do trabalhador) e desenvolvimento científico/tecnológico com o objetivo de

aumentar possibilidades de prevenção (medidas não farmacológicas e imunizações), tratamento inicial e tratamento tardio, além de reabilitação dos pacientes que foram infectados e sofreram sequelas.

A segunda onda é gerada pelo impacto da falta de assistência a outras doenças, principalmente aquelas mais urgentes ou que se agravaram durante a crise. A terceira onda pode ser ocasionada pela cronificação dos casos de COVID-19 e de outras condições negligenciadas pela sobrecarga do sistema de saúde. É fundamental ressaltar que estas mesmas doenças crônicas são fatores de risco para infecção e/ou piora do prognóstico da infecção pelo SARS CoV-2. A quarta onda é gerada pelas alterações da saúde mental como consequência direta às três primeiras descritas⁷.

As quatro ondas de impacto não se confundem nem substituem o conceito de surto e epidemia. É possível que haja aumento do número de casos de COVID-19 em qualquer onda descrita acima, pois elas não ocorrem de forma sequencial, mas sim simultâneas e conjugadas. Há também de se considerar as diferenças regionais epidemiológicas e de oferta e acesso a serviços de saúde no país.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Evidências científicas no contexto de emergência de saúde pública de âmbito internacional. Importância dos estudos *preprints*.

Em geral, no momento de se fazer recomendações terapêuticas, há uma tendência natural a se favorecer a inclusão de estudos formalmente publicados em periódicos médicos que utilizem processo de “revisão por pares”. No entanto, tem se tornado cada vez mais comum os estudos *preprints*, que são manuscritos depositados em servidores *web* que comunicam resultados de pesquisa com acesso aberto antes da avaliação de um periódico “revisado por pares.”

Muitos fatores influenciam quando e como disseminar os resultados de pesquisa. Os pioneiros na utilização dos *preprints* desde os anos 1990, usuários do arXiv, por exemplo, o fazem para compartilhar com a comunidade científica seus achados e obter *feedback*, uma vez que 70% dos artigos depositados entre 2010 e 2015 foram publicados nos principais periódicos de física, matemática, ciências da computação e de áreas correlatas⁸. O estudo “ICON”, que associou o uso de ivermectina a menores taxas de mortalidade em pacientes hospitalizados⁹ é um bom exemplo da importância da rápida divulgação dos resultados de pesquisa, uma vez que ele só foi publicado em revista internacional indexada em janeiro de 2021, mas já estava disponível em *preprint* desde junho de 2020. Especialistas em comunicação científica e defensores do acesso aberto entendem que a comunicação e a avaliação “por pares” devem ser universalmente separadas, além de recomendarem a imediata comunicação das pesquisas através de *preprints* para benefício da comunidade científica – e da sociedade – e posterior publicação em periódicos que empreguem a avaliação por pares¹⁰.

Deve-se recordar que as principais revistas consideram a literatura *preprint* para fins de inclusão de todas as evidências disponíveis em suas

revisões sistemáticas¹¹, evitando assim vieses de publicação, que poderiam resultar de potenciais conflitos de interesses econômicos, políticos, editoriais, entre outros. Importante destacar que a agência nacional de saúde americana, o *National Institutes of Health* (NIH) considerou os *preprints* de ivermectina para fazer a recomendação desse medicamento no tratamento da COVID-19¹².

Na mais importante revisão sistemática com metanálise formal publicada até o momento sobre cinética viral da SARS-CoV-2 (assunto desprovido de conflitos de interesses claros, *a priori*), ao menos 373 artigos originalmente identificados vieram de servidores de *preprint*¹³. Uma abordagem emergente para a atualização de revisões sistemáticas em que a mesma é feita com frequência mensal, e publicada apenas *online*, as chamadas “revisões sistemáticas em tempo real”¹⁴, demonstrou a ocorrência de publicação seletiva de estudos *negativos* sobre os *positivos*, ao menos para a cloroquina/hidroxicloroquina. Este fato reverte a natureza histórica de se aceitarem para publicação estudos predominantemente positivos, sugerindo que haveria perda de evidências cruciais, caso os estudos *preprint* fossem ignorados.

Devido à emergência imposta pela atual pandemia e considerando a demora para as publicações em periódicos “revisados por pares”, decidiu-se, da mesma forma que as grandes revistas o fazem, por incluir no presente documento as evidências oriundas dos estudos em *preprint* para realizar recomendações terapêuticas em caráter emergencial. O objetivo foi o de maximizar o elemento de potencial beneficência do ato terapêutico.

Do ponto de vista ético, cabe ressaltar que o emprego de medicações já aprovadas para uso em outras indicações (redirecionamento) é

particularmente útil durante a situação atual, pois, além destes fármacos serem prontamente disponíveis, as décadas de uso clínico comprovadamente seguro fazem com que se atenda ao preceito básico de “primeiramente não causar o mal” (não-maleficência)¹⁵. Na ausência de toxicidade significativa dos fármacos sugeridos nesta Nota Técnica, desde que respeitados os limites razoáveis de dose terapêutica não tóxica, seria imprudente exigir graus de recomendação máximos que fossem oriundos exclusivamente de periódicos científicos “revisados por pares”, o que poderia resultar em perda de oportunidade de salvar vidas e evitar o colapso do sistema de saúde.

3.2. Papel dos Estudos Observacionais

Os “Ensaio Clínicos Randomizados (ECR) controlados por placebo” são, indubitavelmente, a melhor fonte de evidências para evitar conclusões equivocadas oriundas de vieses sistemáticos em pesquisas clínicas. Isto se aplica, em particular, aos vieses de confusão, quando a ocorrência do desfecho não está relacionada à intervenção *per se* e sim a eventual distribuição assimétrica de co-variáveis que se associem verdadeiramente aos desfechos. Devemos nos lembrar que a produção destes estudos demanda tempo e investimento, sendo difícil de serem conduzidos em tempo hábil durante uma emergência pandêmica.

De fato, a disponibilidade deste tipo de estudo é baixa na medicina como um todo, mesmo para condições crônicas descritas há bastante tempo, e onde há interesse comercial no desenvolvimento de novos fármacos. Por exemplo, em cardiologia, onde se tratam as doenças de maior prevalência na população

mundial, estudo recente demonstrou que apenas cerca de 10% das recomendações das principais sociedades do mundo (Europa e Estados Unidos) têm recomendações calcadas neste “padrão ouro” de desenho de estudo¹⁶. Por outro lado, o papel destacado de estudos observacionais em emergências pandêmicas tende a ser marcante: os mesmos permitem o arrolamento de um grande número de pacientes, são de menor custo e refletem melhor “a vida real”¹⁶. Além disso, as fragilidades decorrentes da falta de randomização podem ser minimizadas com a utilização de ferramentas bioestatísticas modernas, tais como o “*Inverse Probability Weighting (IPW)*”, “*Propensity Score Matching*” e “*E-value*”.

No mínimo dois estudos publicados na NEJM, no ano 2000, já haviam chamado a atenção para a precisão dos estudos modernos observacionais, que atingiram magnitudes de efeito semelhante aos dos ECRs analisados. Este fenômeno de aumento de qualidade nestes estudos está claramente presente naqueles publicados a partir de 1984^{17,18}. Por esses motivos, a despeito de já termos um grande número de ECRs sobre COVID-19 mesmo em curto espaço de tempo, optamos em manter também os maiores e melhores estudos observacionais no momento de considerarmos as opções terapêuticas.

Importante lembrar que, apesar de serem os estudos ideais, nem de longe a medicina trabalha com a exigência de ter ensaios clínicos randomizados (ECR) como condição para realizar um procedimento ou tratamento. Até o ano de 2020, antes da pandemia, apenas 10% dos procedimentos e tratamentos em medicina eram cancelados por estudos deste nível, em média, sendo fato que praticamente metade dos tratamentos e

procedimentos médicos realizados no planeta são calçados em evidências científicas de peso muito menor, de moderada a baixa evidência, níveis B, C e D, nem por isso foram alvo de rejeição, execração pública nem seus praticantes chamados de anticientíficos.^{16, 113 a 124}

Há na literatura científica pelo menos 13 revisões de guidelines de sociedades médicas americanas como as de Cardiologia, a especialidade mais avançada em medicina baseada em evidências, Infectologia, Reumatologia, Ginecologia e Obstetrícia, Nefrologia e Gastroenterologia, além de uma revisão geral de mais de 8.500 recomendações de procedimentos e tratamentos médicos de todas as especialidades médicas de um conhecido banco de dados de evidências científicas médicas (Uptodate), que comprovam que a medicina ocidental trabalha, basicamente, com procedimentos e tratamentos baseados em evidências científicas fracas a moderadas, sendo raros os casos onde há evidência forte.^{16, 113 a 124.}

Portanto, exigir, para uma doença nova no Planeta Terra, causada por um novo agente vivo em nosso ecossistema, então desconhecido, que apenas tratamentos com estudos de nível máximo de pureza científica (ECR) possam validar algum tipo de abordagem terapêutica não é apenas inadequado, mas é irreal e demonstra desconhecimento dos princípios da própria Medicina Baseada em Evidências (MBE), que apregoa a aplicação da melhor pesquisa disponível aos cuidados clínicos, o que requer a integração de evidências com a experiência clínica e os valores do paciente.^{111, 112}

3.3. História Natural da Doença

A COVID-19 costuma se apresentar de forma benigna em pacientes jovens. Com frequência, estes apresentam apenas sinais e sintomas leves e auto-limitados. A infecção em crianças é ainda menos comum¹⁹. As manifestações mais graves costumam ocorrer em pacientes com mais de 65 anos de idade, e/ou com co-morbidades, incluindo hipertensão, doenças cardíacas, obesidade e diabetes. Deve-se enfatizar, no entanto, que qualquer apresentação pode ocorrer independente da faixa etária e da presença ou não de doenças associadas.

Parâmetros como linfopenia, eosinocitopenia, trombocitopenia, aumento de lactato desidrogenase, troponina I, proteína C reativa ultrasensível, dímeros D e baixos níveis de zinco e vitamina D estão associados à gravidade das manifestações¹⁹. A doença evolui em fases sucessivas: há um quadro agudo na fase virológica inicial e, em alguns pacientes, uma fase posterior caracterizada por com marcada manifestação inflamatória e coagulopatia não controlada (em geral tendendo à trombose e não ao sangramento), a chamada “tempestade de citocinas”, que pode resultar em síndrome da angústia respiratória aguda grave (SARA), com necessidade de aplicação de diferentes modalidades de ventilação¹⁹.

Do ponto de vista crônico, os pacientes podem evoluir para uma constelação de sintomas arrastados, incluindo dificuldade de concentração e declínio físico e cognitivo por períodos variáveis de duração (“síndrome pósCOVID”). A fibrose pulmonar pode ocorrer em alguns pacientes, particularmente nos que permaneceram intubados por períodos prolongados, com desenvolvimento de distúrbio respiratório restritivo crônico. O tratamento inicial com implementação de tratamento antiviral, o uso de

imunomoduladores em estágio posterior e a qualidade da terapia intensiva, quando necessária, são críticas para reduzir taxas de mortalidade²⁰.

Cevik e colaboradores (2020)¹³ em recente revisão sistemática e metaanálise sobre dinâmica viral, reforçaram a ideia prévia de que, ao contrário do que ocorre com o MERS-CoV e com o SARS-CoV-1, a queda da carga viral na infecção pelo SARS-CoV-2 se dá logo no início da infecção. Após breve pico de elevadas concentrações de vírus no trato respiratório superior, tipicamente no mesmo dia ou no dia anterior ao do início dos sintomas, a carga viral apresenta acentuada queda que costuma ocorrer até o quinto dia de aparecimento das manifestações iniciais. A divulgação recente dos dados da coorte brasileira AndroCoV^{21,22} colaborou no conhecimento da cronologia dos sintomas, através da fase inicial de replicação viral e da fase inflamatória, que pode se desenvolver após a primeira semana da infecção, como apresentado na Figura 1.

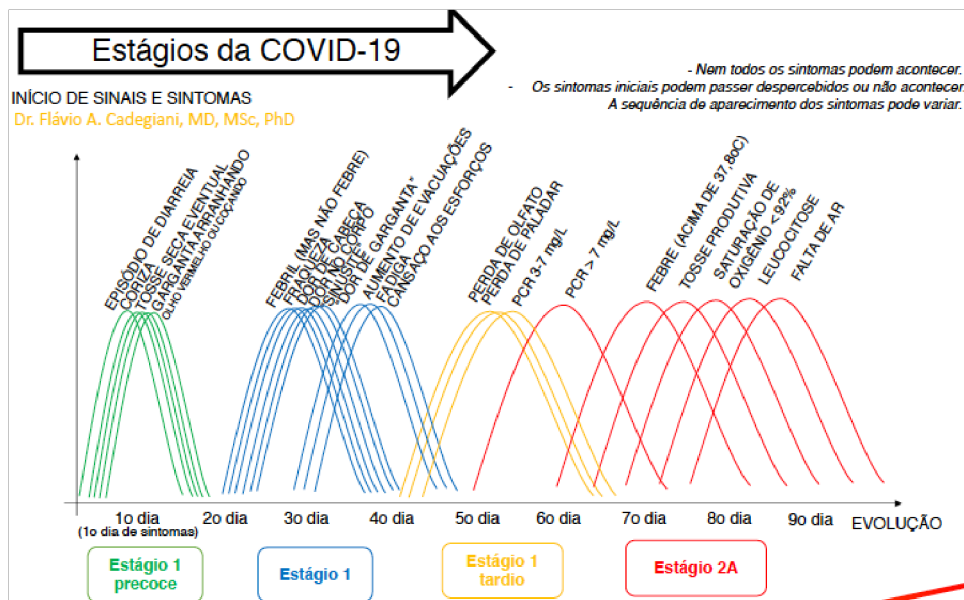


Figura 1: Sinais e sintomas da COVID-19. Fonte: Protocolo de Tratamento COVID-19 – AndroCoV Trial de Dr. Flávio A. Cadegiani.

A tempestade de citocinas caracteriza a fase inflamatória da doença. A hiperativação imunológica na tempestade de citocinas pode ocorrer como resultado de desencadeamento inadequado ou detecção de perigo, com uma resposta iniciada na ausência de um patógeno, uma amplitude de resposta inadequada ou ineficaz, envolvendo a ativação excessiva de células imunes efetoras, uma carga patogênica esmagadora (por exemplo, em sepse ou COVID) ou infecções não controladas e ativação imunológica prolongada ou falha em resolver a resposta imune e retornar à homeostase.

Em cada um desses estados, há uma falha nos mecanismos de feedback negativo que visam prevenir a hiperinflamação e a superprodução de citocinas inflamatórias e mediadores solúveis. A produção excessiva de citocinas leva à hiperinflamação e falência de múltiplos órgãos. Tipos de células regulatórias, receptores chamarriz para citocinas pró-inflamatórias, como IL1RA, e citocinas antiinflamatórias, como a interleucina-10, são importantes para antagonizar as populações de células inflamatórias e prevenir a hiperatividade imunológica.

Os critérios para identificar tempestade de citocinas são: níveis elevados de citocinas circulantes, sintomas inflamatórios sistêmicos agudos e disfunção orgânica secundária (frequentemente renal, hepática ou pulmonar) devido à inflamação além daquela que poderia ser atribuída a uma resposta normal a um patógeno (se um patógeno estiver presente) ou qualquer disfunção de órgão induzida por citocinas (se nenhum patógeno estiver presente).

A melhora nos resultados com a neutralização de citocinas ou agentes antiinflamatórios apóia ainda mais o papel patológico do excesso de citocinas e a

classificação de uma condição como uma tempestade de citocinas. No entanto, a falta de uma resposta ao tratamento não exclui necessariamente a tempestade de citocinas, porque as condições subjacentes provavelmente desempenham um papel, uma citocina diferente pode ser a causa da doença ou o momento do tratamento pode ter sido ruim.

As células do sistema imunológico inato são a primeira linha de defesa contra patógenos. Neutrófilos, monócitos e macrófagos reconhecem patógenos, produzem citocinas e engolfam patógenos e células por fagocitose. Existem muitas outras células imunes inatas, como células dendríticas, células T gama-delta e células assassinas naturais (NK). As células imunes inatas usam receptores de reconhecimento de padrão, que não são específicos para nenhum antígeno em particular, para reconhecer e responder a uma ampla variedade de invasores microbianos pela produção de citocinas que ativam células do sistema imune adaptativo.

As células inatas que estão mais frequentemente implicadas na patogênese da tempestade de citocinas incluem neutrófilos, macrófagos e células NK. Os neutrófilos podem produzir armadilhas extracelulares de neutrófilos, uma rede de fibras que contribui para a formação de trombos e amplifica a produção de citocinas durante a tempestade de citocinas.

Os macrófagos, que são células residentes em tecidos, muitas vezes derivadas de monócitos circulantes, não se dividem; eles têm diversas funções, desde a remoção de células senescentes por englobamento, a reparação de tecidos e imunorregulação, até a apresentação de antígenos. Em muitas formas de tempestade de citocinas, os macrófagos tornam-se ativados e secretam quantidades

excessivas de citocinas, causando danos graves nos tecidos que podem levar à falência de órgãos. O interferon- γ pode induzir hemofagocitose por macrófagos, e isso pode contribuir para as citopenias comumente observadas em pacientes com tempestade de citocinas.

A função citolítica das células NK está diminuída em algumas formas de tempestade de citocinas, o que pode levar a estimulação antigênica prolongada e dificuldade de resolução inflamação. O excesso de interleucina-6 pode mediar o comprometimento da função das células NK.^{98, 99}

Todas as idades da população são suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2, e a mediana da idade da infecção é em torno de 50 anos. No entanto, as manifestações clínicas variam com a idade. Em geral, homens mais velhos (> 60 anos de idade) com comorbidades são mais propensos a desenvolver doenças respiratórias graves que requerem hospitalização ou até morrer, enquanto a maioria dos jovens e crianças têm apenas doenças leves (não pneumonia ou pneumonia leve) ou são assintomáticos. No início, o risco de doença não parecia ser maior para mulheres grávidas, mas ao longo da pandemia foram surgindo evidências de que essa percepção era equivocada.

Na infecção, os sintomas mais comuns são febre, cefaleia, fadiga e tosse seca. Os sintomas menos comuns incluem produção de expectoração, cefaleia, hemoptise, diarreia, anorexia, dor de garganta, dor no peito, calafrios e náuseas e vômitos. Desordens olfativas e gustativas (anosmia e ageusia) autorreferidas também foram relatadas e passaram a ser um importante marcador da doença, assim como o surgimento súbito de diarreia, em especial associada à lombalgia/dor dorsal, sem explicação plausível.

A maioria das pessoas mostrou sinais de doenças após um período de incubação de 1-14 dias (mais comumente em torno de 5 dias), e dispneia e pneumonia, quando ocorrem, se desenvolveram dentro de um tempo médio de 8 dias a partir do início da doença. Uma característica marcante da COVID-19 é a hipóxia silenciosa, com o paciente apresentando baixas saturações periféricas de oxigênio sem demonstrar dispnéia, o que é atribuído, em parte, as alterações neurológicas causadas pelo vírus.

Em um relatório de 72.314 casos na China, 81% dos casos foram classificados como leves, 14% foram casos graves que necessitaram de ventilação em uma unidade de terapia intensiva (UTI) e 5% foram críticos (ou seja, os pacientes apresentavam insuficiência respiratória, choque séptico e / ou disfunção ou falência de múltiplos órgãos). Na admissão, opacidade em vidro fosco foi o achado radiológico mais comum na tomografia computadorizada (TC) de tórax. A maioria dos pacientes também desenvolveu linfopenia acentuada, semelhante ao observado em pacientes com SARS e MERS, e os não sobreviventes desenvolveram linfopenia mais grave ao longo do tempo. Em comparação com os pacientes não internados na UTI, os pacientes internados na UTI apresentaram níveis mais elevados de citocinas plasmáticas, o que sugere um processo imunopatológico causado por uma tempestade de citocinas. Homens com mais de 65 anos apresentaram maior risco de insuficiência respiratória, lesão cardíaca aguda e insuficiência cardíaca que levou à morte, independentemente de história de doença cardiovascular. A maioria dos pacientes se recuperou o suficiente para receber alta hospitalar em 2 semanas.

No maior estudo de coorte sobre casos internados por COVID-19, feito no Brasil e publicado no The Lancet, com 250.000 casos avaliados na primeira fase da

pandemia, os números não foram muito animadores: de cada 10 pacientes que foram admitidos, ou seja, internados em um hospital por COVID-19 (etapa posterior à do atendimento no pronto-socorro), cerca de 40% evoluíram a óbito. Quando o paciente era admitido em uma UTI, esse número subia para uma mediana de 60%. Se fosse entubado, a chance de óbito era de 80%.⁹⁸⁻¹⁰⁰

São os anticorpos neutralizantes para SARSCoV2 (IgG, anti-RBD), sua potência, título e tempo, que se associam às sequelas clínicas, conforme estudo de 113 pacientes publicado na Cell.¹¹⁰

A COVID-19 exibe gravidade variável dos sintomas, variando de assintomático a com grave risco à vida, mas a relação entre a gravidade e a resposta imune humoral ainda é pouco compreendida. A análise das respostas de anticorpos em 113 pacientes com COVID-19 descobriu que os casos graves, resultando em intubação ou morte, exibiam marcadores inflamatórios aumentados, linfopenia, citocinas pró-inflamatórias e níveis elevados de anticorpos anti-RBD.

Enquanto os níveis de IgG anti-RBD geralmente se correlacionam com o título de neutralização, a quantificação da potência de neutralização revelou que a alta potência foi um preditor de sobrevivência.¹¹⁰ Esta é uma forte evidência de que qualquer terapia que consiga, precocemente, diminuir a carga viral circulante na pessoa infectada e que consiga bloquear o máximo possível a cascata inflamatória gerada pela infecção, maiores são as chances de sucesso terapêutico e prevenção ou mitigação de danos ao organismo humano atacado.

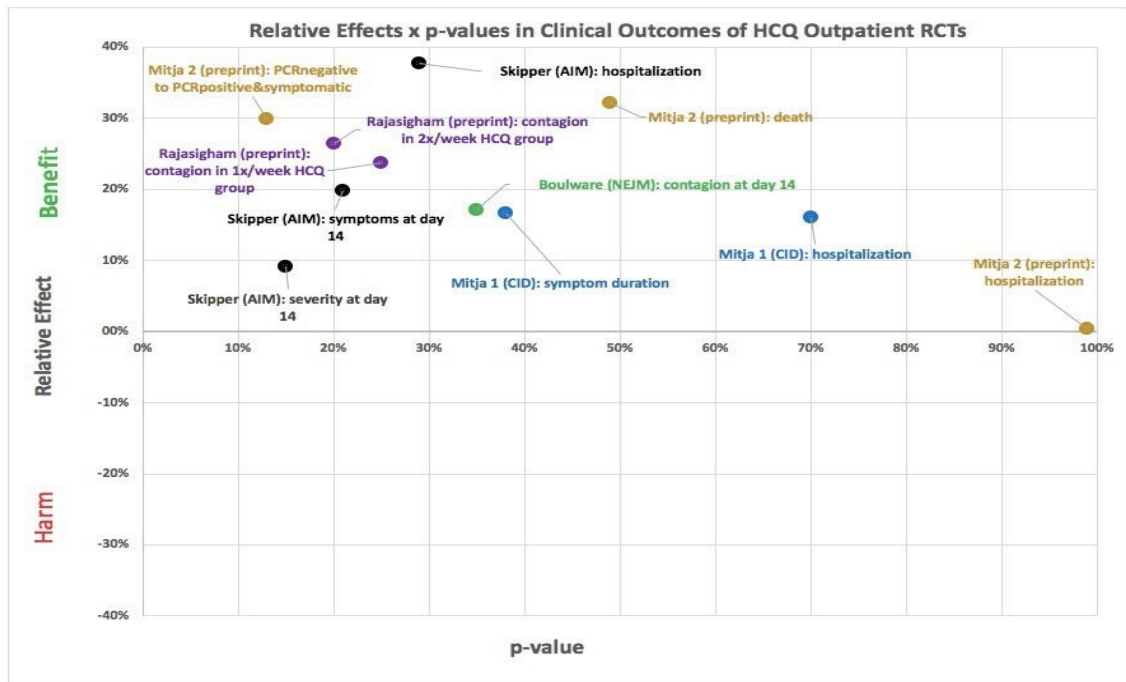
3.4. Tratamento inicial

O conceito de tratamento inicial é algo controverso na literatura. Muitas vezes “casos leves”, porém de apresentação tardia, são considerados como sinônimos de “tratamento precoce ou inicial”. Esta interpretação não tem fundamento biológico e tende a levar os desfechos dos estudos rumo à não refutação das hipóteses de nulidade, já que o efeito antiviral será menos relevante quando a replicação for menos importante na gênese dos sintomas e das eventuais complicações.

Considerando os dados já apresentados de cinética viral, classificamos nesta nota “tratamento inicial” como aquele iniciado até e incluindo o quinto dia do início dos sintomas. A aplicação de políticas de “tratamento inicial” em larga escala já foi realizada em outros países do mundo²³. Há diversos protocolos de sucesso na temática do tratamento inicial no Brasil e no âmbito internacional. Abaixo, descrevemos alguns exemplos bem sucedidos ocorridos no Brasil, fazendo antes uma análise de literatura sobre o tema.

3.5. Análise Crítica dos Ensaios Clínicos Randomizados com Hidroxicloroquina em monoterapia

Na tabela abaixo estão os resultados clínicos dos ECRs ambulatoriais disponíveis até o momento. Reduções relativas (de HIDROXICLOROQUINA vs grupos de controle) no eixo Y, valores de p no eixo X. Inclui profilaxia e ECRs de tratamento inicial. Neste ponto, há dados suficientes para metanálises.



Crédito: Flávio Abdenur.

Todos os ECRs publicados até agora mostram benefício do uso da HIDROXICLOROQUINA nos desfechos mortalidade, redução de sintomas, hospitalização e contágio (profilaxia pós-exposição). A única questão que resta é que nenhum ECR ainda foi capaz de demonstrar que estes efeitos ocorrem com um p valor menor que 0.05, uma espécie de selo de excelência científica para dirimir qualquer dúvida de que o resultado não foi fruto do acaso. Porém o conjunto de ECR com todos os resultados favoráveis já permitem fazer uma metanálise que permita alcançar esse p valor. Duas já estão em curso.

Risch, et al, de Yale, publicou um preprint³⁰ de uma metanálise utilizando os dados acima, achando benefício com p valor <0.05, o que daria nível de evidência 1A para a HIDROXICLOROQUINA, mas este estudo está sob revisão de pares. Xavier Garcia-Albeniz⁹⁷, et al, de Harvard, soltou um preprint de uma metanálise que aborda apenas ECR de tratamentos profiláticos.

As duas metanálises chegam a conclusões semelhantes, como de fato devem, já que ambas são essencialmente cálculos sobre os resultados mostrados no gráfico, que são bastante robustos: cerca de 20% de redução relativa nos sintomas quando o HIDROXICLOROQUINA é usado precocemente ou profilaticamente. Ambos contam com modelos de efeitos aleatórios, uma técnica estatística padrão adaptada para analisar em conjunto diferentes resultados, porém, apontando a falta de significância estatística dos ECRs em curso.

Os resultados da carga viral, diferentemente dos efeitos clínicos, são generalizados: ora positivos, ora negativos, geralmente oscilando em torno de zero. O que mostra que o efeito clínico não necessariamente está atrelado à carga viral sérica do vírus, que tem seu pico justamente no período pré-sintomático e apresenta rápido decaimento ao longo dos primeiros dias, enquanto a clínica apresenta agravo.

Dinâmica da carga viral e do crescimento da sorologia x fases da doença:

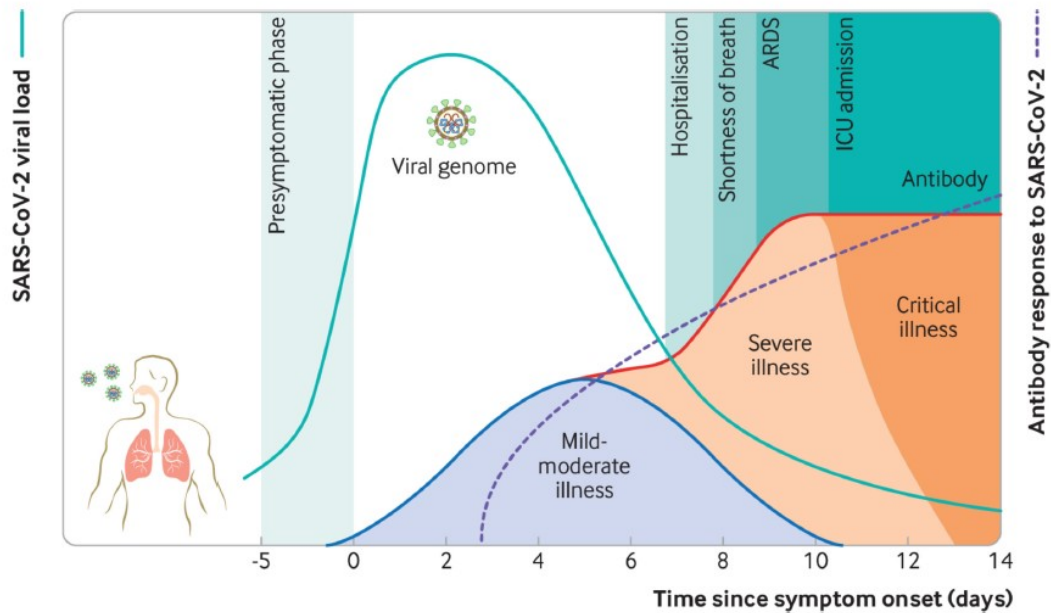


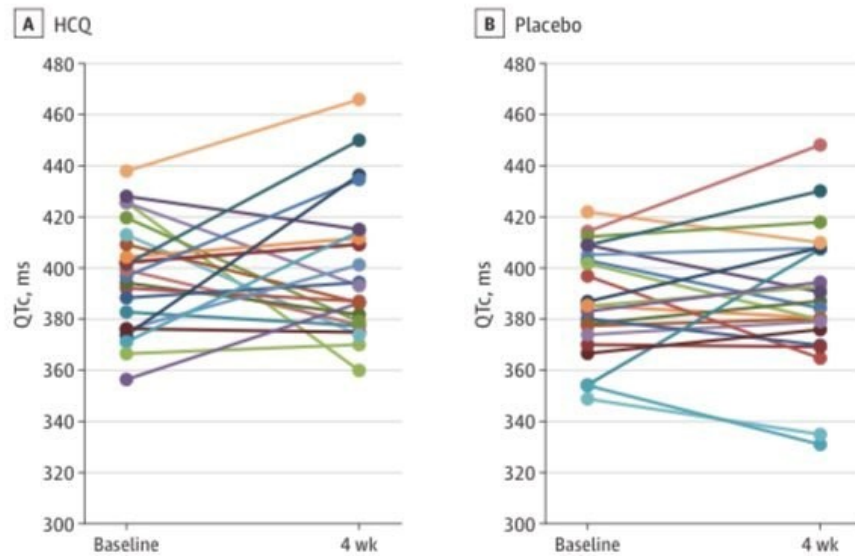
Fig 2 | After the initial exposure, patients typically develop symptoms within 5-6 days (incubation period). SARS-CoV-2 generates a diverse range of clinical manifestations, ranging from mild infection to severe disease accompanied by high mortality. In patients with mild infection, initial host immune response is capable of controlling the infection. In severe disease, excessive immune response leads to organ damage, intensive care admission, or death. The viral load peaks in the first week of infection, declines thereafter gradually, while the antibody response gradually increases and is often detectable by day 14 (figure adapted with permission from doi:10.1016/j.cell.2020.04.013; doi:10.1016/S2213-2600(20)30230-7)

Fonte: *BMJ* 2020; doi: 10.1136/bmj.m3862

Efeitos antivirais in vivo: efeito ambíguo na PCR em Rajasingham⁹⁵, nenhum na carga viral no Mitjà pós-exposição⁹⁶, efeito muito marginal na PCR + em Abella⁹⁴. O resultado de Abella⁹⁴ não é mostrado no gráfico porque é baseado na carga viral, não nos sintomas: ele mede a conversão de PCR- para PCR +. Ou seja, não é um desfecho clínico. No gráfico, seu resultado pairaria logo acima do eixo X na extrema direita.

Abella et al⁹⁴ é extremamente fraco para um ECR de profilaxia pré-exposição, pois conta com apenas 64 pacientes no grupo de tratamento e 61 no grupo de placebo, mas, no entanto, tem dados úteis sobre o efeito de prolongamento Qt (insignificante) do HIDROXICLOROQUINA, ver imagem abaixo:

Figure 2. Corrected QT Interval (QTc) Assessment of Study Participants, Measured at Baseline and 1 Month



Portanto os próprios ECR mostram que a arritmia grave não é um problema da HIDROXICLOROQUINA, muito menos nas doses preconizadas pelos esquemas de tratamento inicial utilizados atualmente.

Sim, é importante barrar contraindicações específicas ambulatoriais da HIDROXICLOROQUINA, mas ela é uma droga muito segura, como sempre foi (dispensado a milhões de pacientes reumáticos, em grande parte idosos, ao longo de décadas sem necessidade de eletrocardiogramas etc). Diarreia e náusea são os únicos efeitos colaterais comuns.

Tem havido todo tipo de distorção em torno desse tratamento. O preprint de profilaxia pós exposição de Mitjà⁹⁶ incluiu uma grande parte de pacientes positivos para PCR no início do estudo. Depois de removidos, o efeito é a redução relativa de 29,9% mostrada no gráfico. (Antes da remoção, há uma redução relativa de 11%). Também nesse preprint da profilaxia pós-exposição de Mitjà⁹⁶, o "desfecho secundário" inclui diarreia como uma condição suficiente para o diagnóstico de "COVID positivo". E o HIDROXICLOROQUINA

induziu diarreia em 42% do grupo de tratamento. Então, o grupo HIDROXICLOROQUINA tinha "mais COVID". Em Skipper⁴⁰ e Mitjà⁹⁶, o tratamento inicial de ECRs ambulatoriais começou (incluindo atraso no envio) em média 4-5 dias após o início dos sintomas, portanto, o efeito provavelmente é um pouco > 20% de redução se tomado no dia 2 ou 3 em vez disso. O Coalizão ¹⁴² não randomizou o tratamento adjunto ao da COVID (perdeu a randomização pois interferiu no resultado) e aceitou pacientes já em tratamento no grupo placebo, precisou publicar 17 (dezesete) correções 3 semanas depois de publicado, descaracterizando o estudo.

No "mundo real", o tratamento ambulatorial geralmente envolveu HIDROXICLOROQUINA combinado com outras drogas (por exemplo, azitromicina, nitazoxanida ou ivermectina). Não há dados de ECR sobre essas combinações ainda, mas os dados observacionais sugerem efeitos mais fortes.

3.6. Esquemas Terapêuticos para Tratamento Inicial

3.6.1. Cloroquina/Hidroxicloroquina como opção terapêutica para o tratamento da fase inicial (até cinco dias) da COVID-19

A cloroquina e a hidroxicloroquina, usadas para tratar a malária e algumas doenças autoimunes, inibem potentemente a infecção viral do coronavírus SARS (SARS-CoV-1) e SARS-CoV-2 em estudos de cultura de células. No entanto, os ensaios clínicos em humanos de hidroxicloroquina ainda tem dificuldade em estabelecer em definitivo sua utilidade como tratamento para COVID-19, porém já existem diversos estudos mostrando

evidência de benefício em diversos graus, o que não significa comprovação de eficácia, porém está muito longe de significar ausência de evidência científica. O atual grau de evidência científica da hidroxicloroquina já é igual ao da maioria dos procedimentos médicos consignados em guidelines de sociedades médicas.¹¹³

Um dos mecanismos descritos de ação da HCQ atua por interferir com a acidificação endossomal necessária para a atuação das catepsinas. As catepsinas são, resumidamente, proteínas presentes nos lisossomos e, sob o pH ácido desta organela, são ativadas para iniciarem sua atividade proteolítica, que resultará em uma cadeia de eventos que fará a clivagem das proteínas SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2 spike (S) do vírus, após a ligação deste ao receptor e posterior endocitose, ativando assim a fusão da membrana para viabilizar a sua entrada na célula.

A protease associada à membrana plasmática TMPRSS2 pode clivar de forma semelhante essas proteínas S e ativar a entrada viral na superfície celular. O processo de entrada do SARS-CoV-2 é mais dependente do que o do SARS-CoV-1 da expressão de TMPRSS2. Esta diferença pode ser revertida quando o local de clivagem da furina da proteína SARS-CoV-2 S é ablacionado ou quando é introduzido na proteína SARS-CoV-1 S.

A hidroxicloroquina bloqueia com eficiência a entrada viral mediada pela catepsina L, mas não por TMPRSS2, por isso a monoterapia com hidroxicloroquina não é recomendada para tratamento da COVID-19 e uma combinação de HCQ e um inibidor de TMPRSS2, clinicamente testado, é mais

eficaz no combate a infecção por SARS-CoV-2, e de forma mais potente, do que qualquer uma das drogas sozinha.¹⁰⁸

Ao menos seis estudos controlados não randomizados^{23,25,26,27,28,29} e uma revisão sistemática³⁰, analisando de forma composta desfechos duros (desenvolvimento de COVID-19 clínica, hospitalização e morte), além de outros inúmeros trabalhos^{31,32,33,34,35,36,37,38} confirmaram o benefício clínico do uso dos derivados de 4-aminoquinolinas (cloroquina e hidroxicloroquina) na fase inicial da doença.

Individualmente, os dois ECR publicados sobre o tratamento inicial com hidroxicloroquina, considerados como negativos originalmente pelos autores, apresentaram alguns vieses graves que acabaram por favorecer a não refutação da hipótese nula^{39,40}. Ambos incluíram apenas pacientes com medianas de idade muito baixas e praticamente sem co-morbidades. Um dos ECRs apresentou como desfecho principal diferenças na avaliação clínica, realizada via e-mail, o que inclui um viés de aferição, fazendo uso inclusive de escalas pouco confiáveis, além de não ter destacado o benefício encontrado no subgrupo de pacientes que verdadeiramente utilizaram pelo menos 75% das doses do fármaco⁴⁰. As conclusões também foram cientificamente errôneas no que tange aos conceitos de testagem de hipóteses (p. ex, uma vez que se encontraram diferenças entre os grupos nas taxas de hospitalização, as mesmas deveriam ser destacadas com a observação de que “as diferenças encontradas *podem* ser devidas ao acaso”, por não ser possível excluir erro tipo I, ao invés de se concluir pela não eficácia apenas pelo fato da análise do valor de “p” não ter atingido a significância estatística).

A publicação recente da revisão sistemática com metanálise formal de um grupo italiano com 27 estudos (5 ECRs e 22 observacionais) incluindo 44.684 pacientes, quase todos internados e em fase mais avançada da doença, demonstrou queda de mortalidade geral de 22% (IC 95% de 9 a 33%) no grupo de pacientes que recebeu hidroxiclороquina⁴¹. No entanto, os autores conseguiram encontrar um ponto ótimo de dosagem total de hidroxiclороquina, a partir da qual o aumento da dose passaria a se associar à perda de benefício. Os autores propuseram que alguns fármacos, como os da classe das 4aminoquinolinas, por possuírem múltiplos mecanismos de ação, apresentariam uma curva de dose-resposta não sigmoide, e sim em “formato de sinete”. Desta forma, a queda de mortalidade encontrada no subgrupo de pacientes que recebeu entre 2.400 mg a 4.400 mg no total, considerada a “faixa ótima” de posologia, subiu para 36% (IC 95% de 8 a 55%). Note-se que todo o benefício encontrado foi limitado aos pacientes que receberam < 4.400 mg de dose acumulada de sulfato de hidroxiclороquina.

É notável o fato de que todos os grandes ECRs negativos para tratamento tardio (não inicial) tenham empregado doses acima das consideradas ótimas: 5.600 mg no *Coalition*, 9.200 mg no *Recovery* e 10.000 mg no *Solidarity*^{42,43,44}. O único ECR negativo para tratamento tardio que incluiu doses adequadas, de 2.400 mg⁴⁵, arrolou menos de 500 pacientes no total, não apresentando poder estatístico para encontrar diferenças definitivas em desfechos duros. Skipper e colaboradores⁴⁰ também fizeram uso de doses adequadas (3.800 mg) na fase inicial da doença, porém também faltou poder estatístico ao estudo, além de apresentar as limitações já citadas anteriormente. Os dados são apresentados na Tabela 1 abaixo. A cloroquina,

que apresenta maior toxicidade do que a hidroxiclороquina, deve ter sua posologia correta particularmente respeitada assunto dissecado na seção de cardiotoxicidade⁴⁶.

Estudo	Dose de HCQ (g)	Amostra (n)	Gravidade	Impacto da HCQ
Self, W.H. <i>et al.</i> , 2020 (EUA)	2,4	479	Moderado	Benefício
Mitja, O. <i>et al.</i> , 2020 (ES)	3,6	293	Leve-Moderado	Benefício
Skipper, C.P. <i>et al.</i> , 2020 (EUA e CA)	3,8	423	Leve-Moderado	Benefício
Cavalcanti, A.B. <i>et al.</i> , 2020 (Coalisão-BR)	5,6	332	Moderado-Grave	Não Benefício
Horby, P. <i>et al.</i> , 2020 (Recovery-UK)	9,2	4716	Moderado-Grave	Não Benefício
Hongchao, P. <i>et al.</i> , 2020 (Solidarity -30 países)	10	1853	Moderado-Grave	Não Benefício
Borba, M.G.S. <i>et al.</i> , 2020 (CloroCOVID19-BR)	12	440	Moderado-Grave	Não Benefício

Tabela 1: Relação de dose e efeito da hidroxiclороquina reportadas em estudos. Destaque para o estudo de Skipper⁴⁰. **Fonte:** Elaboração própria.

3.6.2. Cloroquina/Hidroxiclороquina como opção terapêutica para o tratamento da fase não inicial da COVID-19 (mais de cinco dias)

Conforme colocado anteriormente, os ECRs negativos para uso de hidroxiclороquina em pacientes de apresentação tardia sofreram importante viés de escolha inadequada de posologia, que parece anular os benefícios do fármaco, seja por toxicidade, ou, talvez, por imunomodulação negativa excessiva. Quando se consideram os grandes estudos observacionais, de “vida real”, que utilizaram as doses preconizadas, é possível observar consistente queda de mortalidade com o uso de hidroxiclороquina, mesmo em pacientes hospitalizados.

É possível citar, como exemplo, o estudo clínico belga que incluiu mais de 8.000 pacientes (mais de 60% dos pacientes internados no país durante o período do estudo)⁴⁷; o estudo italiano CORIST⁴⁸, com inclusão de pacientes

internados em 33 centros do país; o estudo do sistema *Henry Ford* em Michigan, com mais de 4.000 pacientes internados⁴⁹; o estudo de Nova York com mais de 6.000 pacientes internados⁵⁰, entre outros, como já descrito no item da importância dos estudos observacionais no contexto pandêmico.

3.6.3. Segurança da cloroquina/hidroxicloroquina

A hipótese de que os derivados de 4-aminoquinolinas apresentariam cardiotoxicidade clinicamente significativa em pacientes com COVID-19 teve um grande impacto negativo na aceitação de uso do fármaco para tratamento da doença, em particular em contextos onde monitoração eletrocardiográfica e dosagem de eletrólitos não estivessem rapidamente disponíveis. No entanto, as evidências de cardiotoxicidade desta classe, no manejo da COVID-19, parecem ter sido derivadas de dois estudos problemáticos.

O primeiro deles, publicado originalmente no *The Lancet*, trata-se de uma análise observacional de mais de 90.000 pacientes que teriam recebido o fármaco⁵¹. No entanto, o estudo foi prontamente retirado pelos próprios autores após a revista ter solicitado dados adicionais que não foram entregues. Por ter sido retirado o mesmo não pode ser considerado.

A outra publicação empregou a cloroquina em doses cumulativas de 12 g no grupo intervenção, muitas vezes acima da preconizada. Neste grupo incluíram-se ao menos cinco pacientes portadores de cardiopatia grave. O excesso de mortes com doses mais elevadas levou à interrupção do estudo⁴⁶. Por ter usado posologias muito acima das recomendadas, esta publicação

também não deve ser considerada na tomada de decisões sobre o uso da cloroquina na vida real

Por outro lado, ao menos uma grande meta-análise de tratamento inicial e profilaxia (pré e pós exposição) falhou em encontrar um único caso de arritmia letal entre 5.577 pacientes incluídos no total³⁰. A hipótese de que o excesso de arritmias poderia ser visto, ao menos, entre os pacientes internados, que apresentam redução de limiar para distúrbios de condução em virtude da maior prevalência de inflamação, também não parece ser baseada em evidências.

De fato, outra revisão sistemática recente com meta-análise formal, incluindo, no total, 44.684 pacientes, a maior parte dos quais internados, também foi incapaz de encontrar um único caso de arritmia letal entre os pacientes arrolados⁴¹. O baixo potencial arritmogênico (se existente) da hidroxicloroquina foi eletrofisiologicamente demonstrado em recente publicação na revista *Europace*, da Sociedade Européia de Cardiologia, onde o uso de hidroxicloroquina em 649 pacientes, a maior parte dos quais hospitalizados, associou-se a prolongamento apenas leve de intervalo QT/QTc, de cerca de 13 ms (9-16ms), o que não se associou à frequência aumentada de arritmias ventriculares ou a algum caso de morte relacionada a arritmias⁵².

Quando as evidências recentes são somadas às experiências da vida real, fica claro que as 4-aminoquinolinas, empregadas com segurança desde a década de 1930, não são cardiotoxícas na vasta maioria dos casos. Ao contrário, revisão recente sugeriu que, devido ao impacto positivo no perfil

lipídico, em marcadores de trombose e de inflamação, estes fármacos poderiam ser, de fato, cardioprotetores para a maioria dos usuários⁵³.

Estudo conduzido por pesquisadores brasileiros na época pré-COVID propôs que a classe das 4-aminoquinolinas pudesse ter ação antiarrítmica, devido à ação sobre canais de potássio⁵⁴. Logo, não há elementos científicos suficientes no presente momento para condicionar o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina, nas doses adequadas, à disponibilidade de ECG, embora o profissional tenha a prerrogativa de solicitar este exame, caso julgue necessário conforme sua avaliação. Por ora, devido às diversas opções disponíveis para manejo da COVID-19, a contraindicação de uso para pacientes com histórico comprovado de QT/QTc longo, arritmias ventriculares graves e/ou importantes distúrbios eletrolíticos, miastenia grave e retinopatia devem ser considerada. Digno de nota, nenhum dos 10 ECRs de monoterapia com HCQ apontou qualquer evento colateral relevante com o uso de HCQ.

3.6.4. Ivermectina como possível opção terapêutica para tratamento inicial e tardio da COVID-19 e a sua relação dose-efeito com benefício clínico

Ao menos cinco ensaios clínicos randomizados (ECR) controlados^{24,55,56,57,58} foram publicados em *preprint* recentemente, com pelo menos um ECR controlado com placebo. O ECR argentino multicêntrico em COVID-19 leve, a despeito da amostragem pequena (45 pacientes no total), foi “prova de conceito” por ter testado doses mais elevadas de Ivermectina (0,6

mg/kg/dia por cinco dias) e ter relacionado claramente parâmetros de exposição ao fármaco com maior queda na carga viral⁵⁵.

Outros quatro ECRs compararam ivermectina/azitromicina com hidroxiclороquina/azitromicina em pacientes com diferentes graus de gravidade da COVID-19, ivermectina/doxiciclina com hidroxiclороquina /azitromicina em COVID-19 leve a moderada⁵⁶; ivermectina (em diferentes esquemas e doses)/hidroxiclороquina com hidroxiclороquina ou hidroxiclороquina/placebo em pacientes com diferentes graus de gravidade⁵⁷ e Ivermectina/doxiciclina/tratamento padrão (azitromicina, zinco, vitamina D, vitamina C e paracetamol, corticóides e oxigênio, conforme necessários) em pacientes com tratamento padrão (azitromicina, zinco, vitamina D, vitamina C e paracetamol, corticóides e oxigênio, conforme necessários) em pacientes com diversos graus de gravidade (excluindo pacientes críticos, que foram alocados apenas ao grupo de intervenção, por questões éticas)⁵⁸.

Desde a publicação dos dados australianos sobre a potente ação da ivermectina *in vitro* sobre o SARS-CoV, com redução de 5.000 vezes na concentração viral após 48 h de incubação em culturas de células h-SLAM⁵⁹, houve desconfiança de parte da comunidade científica de que as doses do fármaco necessárias para se atingir a IC 50 de 2 µM não seriam atingíveis com segurança *in vivo*. No entanto, esta consideração não levou em conta os seguintes fatores:

1. Possibilidade de modular a absorção da ivermectina com a administração concomitante de refeição gordurosa e, eventualmente, no futuro, de inibidores da glicoproteína P dos enterócitos⁵⁵;

2. O fato de o fármaco poder atingir concentrações 2,67 vezes maiores no parênquima pulmonar do que no soro⁵⁵;
3. A possibilidade de se aumentar as doses com segurança^{60,61,62};
4. A possibilidade forte de ocorrer efeito antiviral sinérgico quando o fármaco é empregado em associação a outros antivirais^{24,58};
5. A possibilidade de que a resposta imune do hospedeiro, não emulada no estudo *in vitro*, interaja na ação antiviral final do fármaco^{24,58};
6. A probabilidade de o fármaco apresentar ao menos parte de seu benefício relacionado à ação anti-inflamatória (benefício em pacientes com mais tempo de apresentação dos sintomas e de doença mais avançada, incluindo críticos, ver item acima)^{24,58}.

Neste sentido, o ECR recente de Krolewiecki e colaboradores⁵⁵ controlado e aberto, testou a ação de 0,6 mg/kg de ivermectina em desfechos virológicos. O mesmo demonstrou nítida correlação entre os parâmetros de exposição ao fármaco “concentração máxima média de ivermectina” acima de 160 ng/mL (medida 4 horas após refeição gordurosa), atingida em 45% dos pacientes, e “relação área sobre a curva (AUC - *area under curve*) ivermectina/AUC carga viral (PCR quantitativo)” > 50 e diferença nas quedas de carga viral entre o período de linha de base e o quinto dia de tratamento. Pacientes que atingiam estes marcadores farmacocinéticos apresentavam, em média, queda de carga viral 30% maior do que aqueles do grupo controle (72% x 42% de queda, em cinco dias de tratamento). Pacientes com níveis de exposição mais baixos não apresentaram benefício virológico⁵⁵.

Se considerarmos estes dados à luz dos ECRs mais recentes^{24,57,58}, que também apresentaram benefício com a ivermectina mesmo em doses mais baixas (0,2 a 0,4 mcg/kg), pareceria que o fármaco poderia apresentar benefício clínico também decorrente de ação não antiviral, talvez antiinflamatória, principalmente em associação a outros fármacos que também exibam esta atividade (como a doxiciclina).

Isto justificaria o impacto em pacientes hospitalizados, graves e críticos. No entanto, parece que, para uso em momentos de maior replicação do vírus, em particular se empregado em monoterapia, doses de pelo menos 0,6 mg/kg pós refeição gordurosa, deveriam ser tentadas. Idealmente, ECRs controlados futuros poderiam testar até 1 mg/kg, devido às propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco e a sua alta tolerabilidade, visando maximizar a ação antiviral já demonstrada. De fato, esse estudo liderado por pesquisadores brasileiros já está em andamento (The (HD)IVACOV Trial (The High-Dose IVermectin Against COVID-19 Trial)).

3.6.5. Colchicina como opção terapêutica para tratamento inicial.

A colchicina é um fármaco anti-inflamatório cujo o mecanismo de ação consiste na ligação aos dímeros da tubulina, interferindo na função dos fusos mitóticos causando a despolimerização e inibindo a alongação dos microtúbulos. Isso resulta na inibição da migração dos granulócitos para a região inflamada o que leva à redução das atividades metabólica e fagocitária dessas células. Com isso, há redução na liberação do ácido láctico e de enzimas pró-inflamatórias, que ocorre durante a fagocitose, rompendo o ciclo que resulta na resposta inflamatória. A colchicina também inibe o inflamassoma, reduzindo a síntese de IL-1B. O reposicionamento da colchicina para tratamento da COVID-19 vem sendo sugerido

por médicos e pesquisadores desde o início da pandemia devido às suas propriedades anti-inflamatórias, anti-virais e imunomoduladoras. Estudos observacionais e ecológicos feitos ainda no primeiro semestre de 2020 levantaram a hipótese de haver possível associação entre o uso da colchicina no tratamento inicial e benefício clínico para o paciente com COVID-19, com redução de carga viral, sintomas e até mesmo mortalidade.^{107,108}

Ao longo do primeiro e do segundo semestre de 2020, pelo menos 05 (cinco) ECTs foram feitos e publicados e/ou tiveram seus dados iniciais liberados para divulgação e todos apresentaram resultados favoráveis com relevância estatística e científica a favor do uso da colchicina no combate à COVID-19¹⁰²⁻¹⁰⁶ com destaque para a coorte canadense do COLCORONA¹⁰², a maior de todas, com cerca de 4.000 pacientes arrolados e que mostrou redução em 25% da necessidade de internação hospitalar, 50% da necessidade de intubação orotraqueal e redução em 44% dos óbitos, apenas com essa droga. A média de dias de sintomas dos pacientes quando da entrada no estudo foi em torno de 5 dias. Por ser uma droga de ação primariamente anti-inflamatória, por ter se mostrado mais eficaz, nos estudos, principalmente após a fase inicial de viremia, deve ser usada nessa janela.

3.6.6. Terapia anti-TMPRSS-2 (anti-androgênicos e bromexina ou seu derivado ambroxol) como opção terapêutica para tratamento inicial

Após ligação a seu receptor (ECA-2), o SARS-CoV-2 pode invadir a célula do hospedeiro por intermédio de duas rotas: a rota “indireta” envolve a formação de vesículas, após endocitose mediada por receptor, das quais o

vírus precisa escapar para iniciar seu ciclo no citosol. Alternativamente, no entanto, o vírus pode, logo após a ligação com o ECA-2, sofrer ação enzimática da protease de superfície de membrana TMPRSS-2. Neste caso, o vírus pode invadir diretamente a célula logo após, não havendo necessidade de realização de endocitose mediada por receptor e sem formação de vesículas.

O único fator conhecido que induz a expressão do gene da proteína TMPRSS-2 é o hormônio deidrotestosterona (DHT)⁶³. Acredita-se que este seja uma dos motivos pelos quais os homens apresentem, em geral, pior evolução clínica do que as mulheres, em particular aqueles com sinais de hipersuscetibilidade à DHT (p.ex, alopecia androgenética)⁶³.

Em um Ensaio Clínico Randomizado duplo cego e controlado por placebo recente, o “DUTA AndroCoV-Trial”⁶³, pacientes do sexo masculino com COVID-19 leve a moderada (ambulatoriais) foram randomizados para receberem dutasterida 0,5 mg/dia (um inibidor da enzima 5-alfa-redutase, que converte a testosterona em deidrotestosterona) por 30 dias ou até resolução de sintomas + nitazoxanida 500 mg de 12/12 h por seis dias + azitromicina 500 mg/dia por cinco dias (grupo intervenção) ou placebo + nitazoxanida 500 mg de 12/12h por seis dias + azitromicina 500 mg/dia por cinco dias (grupo controle). Os autores decidiram não comparar a intervenção apenas com placebo, pois estudo observacional prévio do mesmo grupo demonstrou maior taxa de complicações e internações em comparação aos que empregaram as combinações hidroxicloroquina/azitromicina, ivermectina/azitromicina ou nitazoxanida/azitromicina^{21,22}. Ao final de sete dias, 64,3% dos pacientes no grupo da dutasterida contra apenas 11,8% no grupo controle apresentaram negatificação da carga viral. O tempo para remissão dos sintomas e os

marcadores inflamatórios também apresentaram redução no grupo do inibidor da síntese de DHT.

A bromexina e, talvez seu derivado ambroxol, que vem sendo utilizados há bastante tempo como “xaropes para tosse”, são potentes bloqueadores das TMPRSS-2 pré-formadas e já presentes na superfície da membrana celular e apresentam elevada penetração pulmonar, superior à do Camostat⁶⁴. Apresentam a vantagem de serem de baixo custo, de baixa toxicidade e fácil disponibilidade. Em um ECR publicado em pacientes com COVID-19 que se apresentavam, em mediana, com oito dias do início dos sintomas (tardio), o uso associado da bromexina com a hidroxicloroquina em comparação ao uso apenas de hidroxicloroquina associou-se à menor risco de intubação e à redução da taxa de mortalidade de aproximadamente 12% para 0⁶⁵. O uso de dutasterida (em homens) e/ou bromexina é proposto na atual nota em virtude das evidências disponíveis oriundas dos ECRs supracitados e pelo forte racional teórico de bloqueio da importante rota de infecção direta via TMPRSS-2.

A supressão de TMPRSS2 também é importante pois restaura a eficiência antiviral da hidroxicloroquina, o que indiretamente também implica na melhora da eficácia da nitazoxamida, conforme importante estudo publicado na PLoS. Portanto esquemas que consigam bloquear com sucesso via da TMPRSS2 devem ser dados concomitantemente com hidroxicloroquina, e essa via ativa explica porque a monoterapia com hidroxicloroquina não é tão eficaz.¹⁰⁹

3.6.7. Nitazoxanida como possível opção terapêutica para o tratamento inicial

A nitazoxanida é um fármaco com ação de amplo espectro, aprovado para tratamento de diversas doenças parasitárias. Sua ação antiviral parece ser decorrente de indução da síntese de Interferon tipo I, provavelmente através de mecanismos diferentes dos da ivermectina. Devido à elevada suscetibilidade do SARS-CoV-2 aos Interferons tipo I, ao contrário do observado para o SARS-CoV⁶⁶, aventou-se que o fármaco poderia ser útil em pacientes com COVID-19, principalmente em seu tratamento inicial.

Recentemente, um ECR brasileiro duplo-cego e controlado por placebo comparou a nitazoxanida (solução oral na dose de 500 mg de 8/8h por cinco dias) com placebo em pacientes ambulatoriais que se apresentaram com COVID-19 leve (mediana de tempo de início de sintomas até recebimento da primeira dose do estudo: 4 a 5 dias). Mais pacientes no grupo de tratamento com nitazoxanida apresentaram carga viral negativa no quinto dia em comparação ao placebo (29,2 % x 18,2% $p=0,009$), servindo de “prova de conceito” da ação antiviral do fármaco também quando empregado na prática clínica⁶⁷.

Em virtude da disponibilidade do fármaco em nosso meio e das novas evidências, a nitazoxanida foi considerada como uma possível opção terapêutica junto aos demais esquemas terapêuticos descritos na literatura científica.

3.6.8. Doxíciclina como possível opção terapêutica para o tratamento inicial

A Doxíciclina é um antibiótico que apresenta ação antiviral *in vitro*, além de potencializar a ação de outros agentes como as 4-aminoquinolinas e do zinco (através da ação como ionóforo, aumentando a concentração intracelular do elemento disponível para exercer sua ação de inibição sobre a RpRd do SARS-CoV-2)^{68,69}. Também poderia ser útil através de sua ação anti-inflamatória⁷⁰.

Neste sentido, é interessante observar que sua combinação com ivermectina demonstrou redução no tempo de recuperação e porcentagem de pacientes que progrediram para um estágio mais avançado, além de reduzir a mortalidade em pacientes de 22,72% para 0%⁵⁸.

Além disso, tem excelente ação antibacteriana, incluindo isolados de *Staphylococcus aureus*, incluindo CA-MRSA, e *Streptococcus pneumoniae*, agentes comumente associados a infecções bacterianas pós-virais⁷¹. Ao contrário da azitromicina, a doxíciclina não parece se associar a risco de prolongamento de intervalo QT/QTc. Nesta atualização, com base nestes benefícios teóricos, e nos resultados de alguns ECRs com o fármaco em associação^{56,58}, a doxíciclina se apresenta como uma boa opção terapêutica.

3.6.9. Reposição de vitamina D no manejo da COVID-19

Diversos estudos ecológicos relacionaram níveis baixos de vitamina D séricos a maior risco de infecção por SARS-CoV-2^{72,73, 101}. Até pouco tempo, no entanto, não havia elo causal da associação. Recentemente foi publicado

um ECR piloto espanhol que fez parte de um estudo multicêntrico maior, ainda em andamento, avaliando o uso de calcifediol (25-hidroxicolecalciferol) em pacientes internados por COVID-19. Pacientes randomizados para o fármaco apresentaram redução importante na necessidade de internação na UTI⁷⁴. Em nosso país não dispomos de 25-hidroxicolecalciferol. Devido à segurança do colecalciferol quando administrado em doses de até 600 000 UI em um mês⁷⁵, e o fato de apenas uma a cada dez moléculas de colecalciferol ser convertida à 25-hidroxicolecalciferol, ou calcifediol (a taxa pode ser menor ainda em estados patológicos), a administração do fármaco nas doses preconizadas nesta nota informativa é sugerida. É importante destacar que a posologia exata possa ser individualizada conforme presença de fatores de risco para deficiência e conhecimento de eventuais níveis séricos recentes do paciente.

3.6.10. Esquemas terapêuticos em pesquisa e acompanhamento

Devido ao caráter dinâmico da pesquisa sobre COVID-19 e frente a transmissão continuada do SARS-Cov-2, e considerando a literatura científica mais atual e dados preliminares da que está sendo produzida, algumas observações se fazem necessárias:

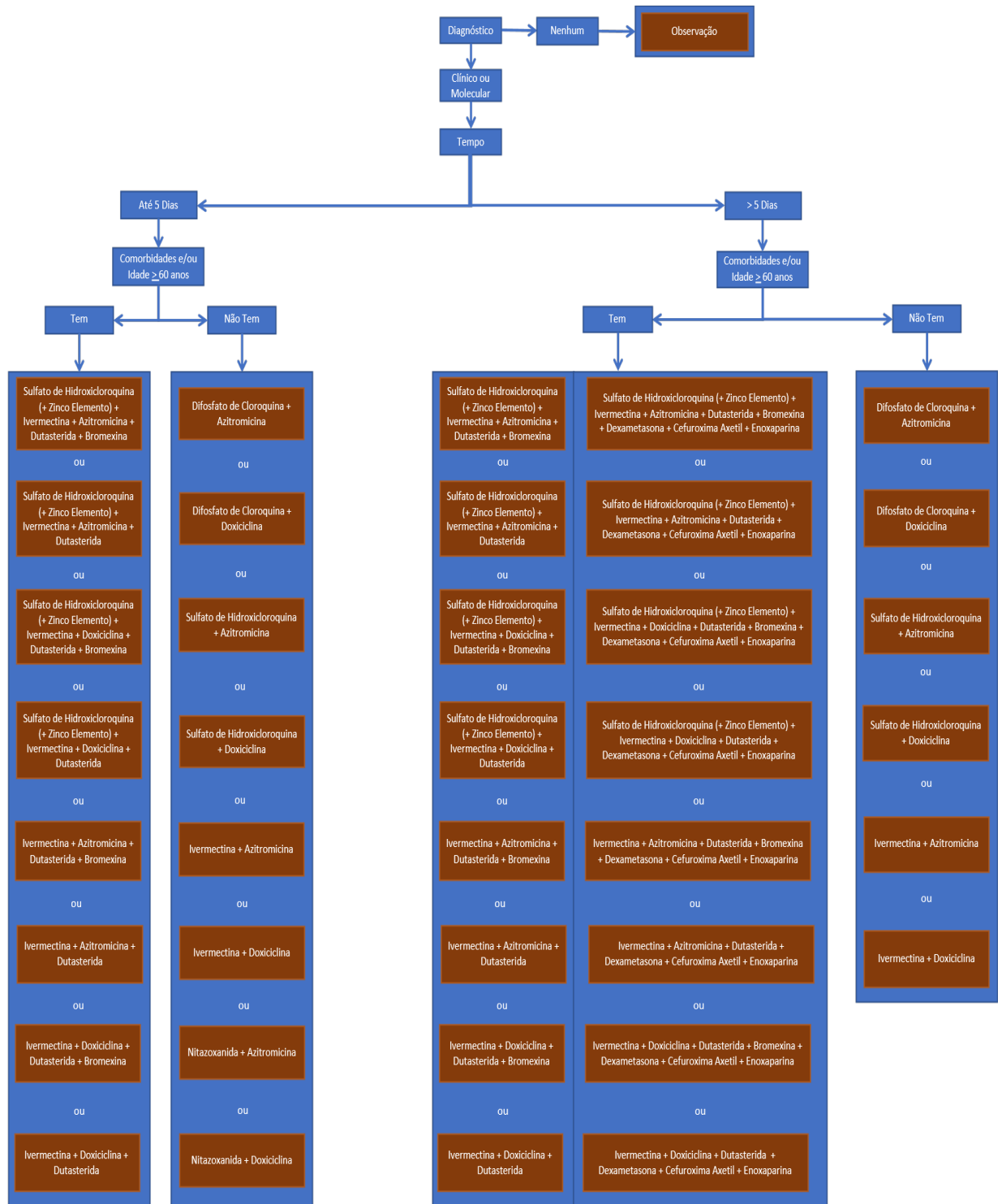
1. Há indícios de que a combinação terapêutica é superior a medicamentos isolados^{21,22,49,63,109};
2. A prevenção ativa de complicações, por meio do tratamento inicial, tem demonstrado nível crescente de evidências e impacto positivo considerando os desfechos duros “mortalidade” e “internação hospitalar”^{76,95,96 110};

3. O diagnóstico de COVID-19 deve ser feito baseado em critérios clínicos para que o tratamento inicial não sofra atrasos. Exames complementares devem ser solicitados conforme cada situação específica^{77,78};
4. PCR ultrasensível prediz e antecipa a lesão pulmonar⁷⁹;
5. Corticoterapia deve ser considerada entre 12 h a 24 h após o início da administração de medicamento com potencial ação antiviral, com o intuito de evitar eventuais efeitos deletérios sobre a replicação viral^{13,80}.

O intuito de reduzir o tempo de sintomas e a possibilidade de progressão para formas mais graves da doença, o conhecimento de que a janela de intervenção com fármacos pode ser curta e a inespecificidade nos sinais e sintomas iniciais tiveram impacto no processo de decisão de início de tratamento apresentado na árvore para tratamento da COVID-19 abaixo.

A decisão do esquema terapêutico pode ser estratificada de acordo com o tempo de apresentação dos sintomas e a presença ou não de comorbidades que tenham se associado a risco aumentado de progressão para internação hospitalar, intubação, internação em UTI, óbito e/ou maior ocorrência da recém conhecida “Síndrome pós COVID-19”, ou “COVID-19 longa”.

No Fluxograma 1, são apresentadas associações de esquemas terapêuticos possíveis, incluindo aqueles usados na “vida real”. Na tabela dois serão apresentados apenas esquemas empregados em estudos formais, passíveis de terem seus graus de recomendação e níveis de evidência sujeitos à hierarquização nos moldes da Medicina Baseada em Evidências (MBE).



Fluxograma 1: Fluxograma decisório para tratamento da COVID-19 separado por presença ou de não comorbidades, idade igual, inferior ou superior a 60 anos e aparecimento de sintomas até cinco dias (inicial) ou mais de cinco dias (tardio). **Fonte:** elaboração própria.

Observações sobre o fluxo de decisão:

1: O sulfato de hidroxicloroquina, difosfato de cloroquina e cloroquina base, devem ser evitados apenas em pacientes com histórico de síndrome de QT longo, arritmias ventriculares ou importantes distúrbios eletrolíticos, portadores de miastenia grave ou retinopatia⁵².

2: Considerar a adição de vitamina D em dose única de 50.000 a 100.000 unidades em pacientes com deficiência comprovada ou sob risco de deficiência de Vitamina D⁷². De acordo com a clínica do paciente, estas doses poderão ser repetidas, semanalmente, até atingir nível sérico acima de 30 ng/ml¹⁰¹, devendo haver monitoramento médico constante.

3: Considerar corticoterapia se marcadores substitutos de inflamação estiverem elevados (como por exemplo proteína C reativa ultrasensível acima de 3 mg/mL) **ou** quadro clínico intenso **ou** acometimento pulmonar acima de 30%⁸¹. Na literatura científica, há evidências demonstrando efeito positivo da dexametasona na diminuição do tempo de ventilação mecânica na COVID-19⁸².

4: Procurar iniciar os antivirais ao menos 12-24 h antes do início da corticoterapia^{13,80}.

5: Doses equivalentes de outros corticoides, por exemplo prednisona, podem ser empregadas⁸¹.

6: Excluir o fármaco dutasterida para o tratamento de mulheres⁶³.

7: Considerar introduzir, junto a qualquer esquema eleito, o fármaco colchicina, em qualquer fase da doença, idealmente após o quinto dia de sintomas, de acordo com a gravidade da doença e julgamento clínico. Preferencialmente

após acabar o esquema com macrolídeos (o uso conjunto não é contra-indicado, mas deve ser avaliado de perto pelo médico, pois o macrolídeo pode potencializar a ação da colchicina).

Tabela 2: Posologia de medicamentos para tratamento inicial na COVID-19 para adultos e idosos homens e mulheres.

Fármaco	Forma Farmacêutica, Posologia e Duração do Tratamento.	Observações
Difosfato de Cloroquina	Comprimidos de 150 mg. Tomar, via oral, seis comprimidos no primeiro dia, em dose única. Após, três comprimidos, de 12/12 h (após a dose única de ataque no primeiro dia), por mais quatro dias. Duração: Cinco dias no total	Não é para tomar doses acima do esquema indicado. O uso de doses elevadas (> 12g em intervalos de 10 a 14 dias) está associado a eventos adversos, inclusive óbitos.
Sulfato de hidroxicloroquina	Comprimidos de 400 mg. Tomar, via oral, dois comprimidos no primeiro dia, em dose única. Após, um comprimido por dia, por mais quatro dias. Duração: Cinco dias no total	Doses cumulativas >4,4 g podem se associar a perda de benefícios clínicos.

Zinco elemento ou Zinco Sulfato	Diversas formulações (recomendamos as de 30 a 50 mg de Zinco elemento). Se Zinco sulfato, utilizar 220 mg. Tomar um comprimido, cápsula ou a apresentação que for apresentada, de 12/12 h, via oral, por sete dias no total, conforme tolerabilidade.	Recomendado apenas se uso concomitante de ionóforo (cloroquina /hidroxicloroquina /doxiciclina)
Ivermectina	Comprimidos de 06 mg. Tomar de 0,4 a 0,6 mg/kg por dia, via oral, nos primeiros 05 (cinco) dias, se for tratamento inicial OU 0,2 a 0,4 mg/kg se início após cinco dias (tardio) por dia, via oral, de quatro a cinco dias. Não há necessidade de repetir dosagens após o término do esquema.	Administrar após refeição gordurosa. Tendência de ação antiviral direta ocorrer apenas com doses mais altas. Fármaco pode ter benefício mesmo com doses mais baixas, no entanto, por mecanismo ainda desconhecido.

Azitromicina	Comprimidos de 500 mg. Tomar um comprimido, via oral, por dia, durante 05 (cinco) dias.	A administração concomitante com alimentos pode melhorar a tolerância gastrointestinal.
Doxiciclina	Comprimidos de 100 mg. Tomar um comprimido via oral de 12/12 h, de 05 a 07 (cinco a sete) dias.	Cuidado quando associado à colchicina.
Bromexina	Solução Oral - Xarope de 8 mg/5 mL. Tomar 5 mL via oral de 8/8 h durante 07 (sete) dias.	Evitar tomar doses mais elevadas. Sempre que possível, iniciar o esquema junto com a ivermectina.

Dutasterida	Comprimidos de 0,5 mg. Tomar um comprimido via oral ao dia, até a resolução dos sintomas ou no máximo de 30 dias seguidos, o que vier primeiro.	Apenas em homens (não administrar em mulheres).
Nitazoxanida Comprimidos.	Comprimidos de 500 mg. Tomar um comprimido via oral de 8/8 h ou 6/6h (se tolerado) durante 05 (cinco) dias.	Administrar após refeição gordurosa. Atentar para náusea e diarreia como eventos adversos.
Nitazoxanida Solução Oral.	Solução Oral – Xarope, de 20 mg/mL. Tomar, via oral, 25 mL de 8/8 h ou 6/6 h (se tolerado) durante 05 (cinco) dias.	Administrar após refeição gordurosa. Atentar para náusea e diarreia como eventos adversos.
Colchicina	Comprimido de 0,5 mg. Tomar 01 comprimido, via oral, de 12/12h, nos primeiros 3 dias, e depois 01 comprimido via oral, ao dia, por 27 dias. Duração total: 30 dias. Deve-se manter o esquema mesmo diante da remissão total dos sintomas clínicos.	Se perder uma dose, não é para substituir. Diarreia é o evento adverso mais comum. Preferencialmente começar após o 5º dia de sintomas, quando indicado, pois sua ação é basicamente anti-inflamatória.
Dexametasona	Comprimido ou Solução Oral. Diversas apresentações, que variam de comprimidos de 0,5mg, 0,75mg e 4 mg ou Solução Oral, com Elixir de 0,1 mg/mL e 0,5 mg/mL.	As doses variam de acordo com a gravidade e nível de evidência dos estudos. Deve-se evitar trocar a dexametasona por outros corticóides, devido a questões

	A posologia pode ser desde uma vez ao dia até de 6/6h. A duração deve ser de 03 (três) a 07 (sete) dias.	de farmacodinâmica. Quando for inevitável, atentar para tabela de equivalência de potência entre corticóides.
Enoxaparina	Ampolas com 40 mg, 60 mg e 80 mg. Aplicar uma ampola, administrada de forma subcutânea, uma vez ao dia, em alguns casos de 12/12 h, por 07 (sete) a 14 (quatorze) dias. Em pacientes de maior risco de trombogênese, pode ser necessário manter anticoagulação de 30 (trinta) a 60 (sessenta) dias após o fim dos sintomas, sendo nesse caso preferível o uso de medicações orais, à escolha do médico.	O benefício é comprovado para doses profiláticas, de aproximadamente 1 mg/kg.
Antibioticoterapia	A critério do médico assistente, equipe médica, equipe de SCIH/ CCIH, guiado ou não por culturas.	Para cobertura de casos suspeitos de BCP bacteriana e em casos de uso de dexametasona em doses altas

3.7. Nível de evidência das opções terapêuticas

Na atual Nota Técnica, foi adotado o sistema de classificação de evidências do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*⁸³ e foi especificado se o grau de recomendação da intervenção é referente a desfechos duros ou não.

Mais especificamente, para benefícios em desfechos foram atribuídas siglas conforme sua relevância: “D” (desfecho duro = internação e tempo de internação, internação em UTI ou morte), “M” (marcador substituto = carga viral ou marcador de trombose ou inflamação, desfechos clínicos menos

importantes etc.) e “E “(expectativa teórica de benefício).

A Figura 2 sintetiza o nível de evidência dos estudos encontrados na revisão da literatura segundo a Escala de Oxford (eixo horizontal) por tipo de desfecho avaliado (eixo vertical). Desta forma, quanto mais “para cima” e “à direita” estiver o esquema, maior seria o embasamento teórico para seu uso.

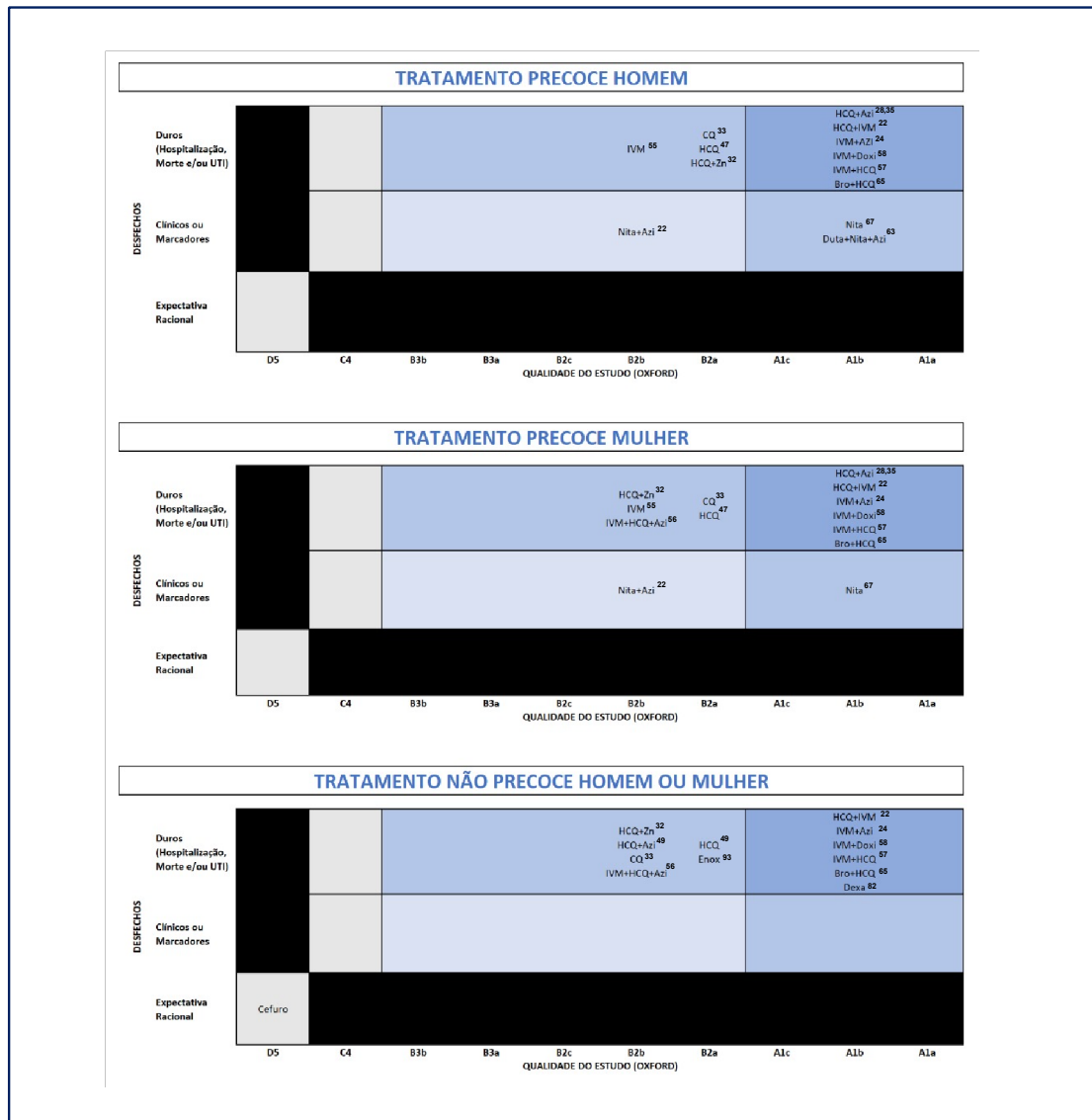


Figura 2: Nível de evidência dos estudos sobre tratamento segundo o tipo de estudo e natureza do desfecho. Fonte: elaboração própria.

3.8. Proposta de ferramenta para diagnóstico clínico da COVID-19

Devido ao reconhecimento de que o tratamento inicial pode melhorar o prognóstico do paciente conforme as melhores evidências disponíveis já citadas e, uma vez diagnosticada clinicamente a doença, deve-se prontamente instituir o mesmo, e devido ao fato de que dificuldades em relação aos testes diagnósticos laboratoriais podem ocorrer conforme limitações logísticas e operacionais em diferentes regiões do Brasil, é essencial ressaltar o valor do diagnóstico clínico e, quando possível, utilizar ferramentas clínicas com valor diagnóstico devidamente fundamentadas em bases científicas.

Um construto diagnóstico (escore clínico) de fácil aplicação, acurácia e reprodutibilidade pode ser utilizado conforme o raciocínio clínico e experiência profissional do médico assistente. Na presente Nota Técnica, é apresentado o escore desenvolvido pela pesquisa AndroCov⁷⁸ como possível recurso de auxílio à tomada de decisão do médico assistente. Esse escore foi derivado e validado de uma grande coorte brasileira de pacientes com COVID-19 e pode subsidiar a opção de iniciar o tratamento inicial conforme a autonomia do médico e do paciente.

3.9. Escore clínico para diagnóstico da COVID-19

O estágio inicial da COVID-19 ainda permanece mal caracterizado. A fisiopatologia da doença, apresentação clínica e bioquímica nos primeiros dias após a contaminação pode ser explicada por uma variedade de razões. Os sintomas na primeira fase são muito inespecíficos, e a pesquisa sobre

COVID19 se concentrou principalmente em abordagens para reduzir a mortalidade em indivíduos COVID-19 já gravemente afetados. O papel crucial da atividade virológica inicial tem sido menos considerada na pesquisa clínica e básica, à despeito de a doença ser, por definição, de natureza infecciosa

Frequentemente, quando há suspeita de COVID-19, devido às poucas características clínicas específicas, muitos reforçam a necessidade de um exame de RT-PCR para diagnóstico conclusivo e início do tratamento. O resultado deste teste pode demorar, no entanto, o que gera também atraso no início do tratamento. Além disso, há uma variabilidade nos kits de RT-PCRs, o que pode levar a um número elevado de falsos positivos^{84,85}.

A detecção mais sensível e precoce da COVID-19 pode ser uma chave no curso da doença e na resposta às estratégias terapêuticas, uma vez que o reposicionamento de medicamentos de já conhecida segurança com potencial atividade antiviral, encontraria resultados mais eficazes mais precocemente, e teria impacto baixo em caso de “tratamento a mais”, quando os resultados fossem falso-positivos.

Resumindo, considerando que:

1. Os critérios clínicos ou radiológicos para outras infecções virais são considerados como métodos suficientes para o diagnóstico;
2. A necessidade de um resultado positivo do RT-PCR-SARS-CoV-2 para o diagnóstico de COVID-19 é uma barreira em termos de custo e atrasos de diagnóstico;
3. Uma vez que SARS-CoV-2 é o vírus prevalente durante as pandemias, uma série de sintomas diferentes e inespecíficos serão mais prováveis de serem causados por esse vírus (maior prevalência pré-teste)⁸⁶;

4. Para fins de triagem, ferramentas mais sensíveis do que RT-PCR-SARSCoV-2 são altamente recomendadas;

Apresenta-se uma pontuação clínica⁷⁸ para o diagnóstico de COVID-19, que foi validada para incentivar o manejo de pacientes com alta probabilidade préteste de apresentar COVID-19, pelo menos durante as pandemias, independentemente do resultado RT-PCR-SARS-CoV-2.

O desenho e validação do escore proposto a partir do estudo AndroCov foram baseados na análise de dados coletados prospectivamente de pacientes suspeitos para COVID-19 para os braços observacional e ECR do estudo AndroCov. A análise incluiu o número de sintomas apresentados ao diagnóstico de COVID-19, presença ou ausência de anosmia ou ageusia separadamente, e contato com domiciliar positivo para COVID-19.

Uma vez que a COVID-19 manifesta-se de forma heterogênea, a fim de detectar o maior número de pacientes e evitar perdas de diagnóstico no *timing* adequado, foram ativamente questionados sintomas de diversas naturezas, incluindo: 1. manifestações específicas da COVID-19: hiposmia, anosmia, ageusia, disgeusia e hipergeusia; 2. sintomas típicos de dengue (síndrome dengue-*like*), não comumente presentes em outros quadros: mialgia, artralgia, dorsalgia, hiperemia conjuntival, dor retro-ocular; 3. sintomas típicos de infecção de vias aéreas superiores (síndrome IVAS-*like*): congestão nasal, rinorreia, tosse seca, sensação de 'sinusite', sensação de 'rinite', sensação de 'dor de garganta'; 4. sintomas típicos de gastroenterite aguda (gea) (síndrome *gea-like*): náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia; 5. Outros sintomas inespecíficos, que podem estar presentes em mais de uma das síndromes: lombalgia, dores em membros inferiores, estado febril (popularmente chamado

de 'febre interna'), fadiga, cansaço fácil, fraqueza, tontura e cefaléia. A apresentação de determinados sintomas de forma regular ou contínua ou mudanças no padrão da apresentação destes sintomas são necessários para configurar como sinais/ sintomas possivelmente atribuíveis à COVID-19.

A partir da configuração do escore clínico preliminar que apresentou maior acurácia e sensibilidade do que o RT-PCR-SARS-CoV-2, uma subpopulação de 200 pessoas recebeu diagnóstico presumido de COVID-19 e foram seguidas prospectivamente, sendo tratadas de acordo com o diagnóstico (validação). Todas essas 200 pessoas também foram submetidas a um primeiro RT-PCR-SARS-CoV-2, e aqueles que apresentassem resultado negativo, a um segundo RT-PCR-SARS-CoV-2, que foi realizado entre 24 e 72 horas após o primeiro.

Todos os possíveis cenários de combinações clínicas para o diagnóstico de COVID-19 foram testados para cálculos estatísticos relacionados à precisão, incluindo sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e *positive likelihood ratio* (LH +). Somente pacientes que não apresentavam qualquer sintoma e não tiveram contato com domiciliares positivos não foram incluídos no *screening*, uma vez que não é de praxe realizar exames de RT-PCR-SARSCoV-2 nesta população.

Os cenários incluíram combinação de um sintoma, dois sintomas, três ou mais sintomas, ou presença de anosmia ou ageusia (quando sem contato com domiciliar positivo) e um sintoma, dois sintomas, três ou mais sintomas, ou presença de anosmia ou ageusia (quando com contato com domiciliar positivo).

Do total de 20 cenários possíveis de combinações, foram realizados nove subtipos de análise: para o primeiro período de avaliação (entre maio e julho dos estudos observacionais), segundo período (entre julho e dezembro dos ECR e do *follow up* sem tratamento) e primeiro e segundo período combinados, sendo que para cada uma destas três possibilidades foram avaliados (homens, mulheres e ambos). Ao total, 180 sub-cenários foram avaliados. O resumo do resultado das combinações encontra-se na figura abaixo.

A acurácia e sensibilidade foram comparadas entre os diversos cenários, e aqueles que apresentaram os valores mais altos foram empregados como a base para o desenvolvimento dos escores que refletissem de forma precisa os cenários elegidos conforme observado na Figura 3.

		Contato com domiciliar infectado com COVID-19				
		Sem anosmia/ageusia				Anosmia/ Ageusia
		Assintomático	1 sintoma	2 sintomas	3+ sintomas	
Sem contato com domiciliar	Assintomático	NÃO RASTREADO				
	1 sintoma	1757 rastreados 59.4% VPP n/a VPN 100% sensibilidade 0% especificidade 67.4% acurácia	1354 rastreados 76.5% VPP 63.3% VPN 87.5% sensibilidade 44.5% especificidade 73.5% acurácia			
	2 sintomas	1594 rastreados 73.0% VPP 87.1% VPN 98.2% sensibilidade 25.0% especificidade 74.3% acurácia	1191 rastreados 85.2% VPP 70.1% VPN 85.7% sensibilidade 69.3% especificidade 80.4% acurácia	925 rastreados 90.8% VPP 58.7% VPN 70.9% sensibilidade 85.2% especificidade 75.6% acurácia		
	3+ sintomas	1491 rastreados 73.8% VPP 68.4% VPN 92.9% sensibilidade 31.8% especificidade 73.0% acurácia	1088 rastreados 78.3% VPP 65.3% VPN 72.0% sensibilidade 76.3% especificidade 73.4% acurácia	822 rastreados 82.4% VPP 56.5% VPN 57.2% sensibilidade 92.4% especificidade 68.6% acurácia	641 rastreados 81.3% VPP 49.6% VPN 44.0% sensibilidade 96.5% especificidade 61.1% acurácia	
	Anosmia/ Ageusia	1393 rastreados 72.7% VPP 53.0% VPN 85.6% sensibilidade 33.7% especificidade 68.6% acurácia	990 rastreados 87.4% VPP 58.4% VPN 73.1% sensibilidade 78.2% especificidade 74.7% acurácia	724 rastreados 95.3% VPP 52.2% VPN 58.3% sensibilidade 94.1% especificidade 69.9% acurácia	543 rastreados 98.3% VPP 46.6% VPN 45.1% sensibilidade 98.4% especificidade 62.5% acurácia	358 rastreados 98.0% VPP 40.4% VPN 29.6% sensibilidade 98.8% especificidade 52.2% acurácia
Excluído para triagem quando sem saber contato doméstico	1206 rastreados 69.1% VPP 36.3% VPN 70.4% sensibilidade 34.9% especificidade 58.8% acurácia	803 rastreados 85.3% VPP 47.7% VPN 57.8% sensibilidade 79.4% especificidade 64.9% acurácia	537 rastreados 95.0% VPP 44.7% VPN 43.1% sensibilidade 79.4% especificidade 60.1% acurácia	356 rastreados 99.4% VPP 40.7% VPN 29.9% sensibilidade 99.6% especificidade 52.6% acurácia	171 rastreados 100.0% VPP 36.1% VPN 14.4% sensibilidade 100% especificidade 42.3% acurácia	

VPP = Valor preditivo positivo
VPN = Valor preditivo negativo

Figura 3: Combinações de pontuação de diagnóstico clínico AndroCov. A figura apresenta a sensibilidade, especificidade, precisão, valor preditivo positivo (VPP) e negativo preditivo negativo (VPN) para detectar COVID-19 usando pontuações clínicas em diferentes combinações, de acordo com o número de sintomas, presença de anosmia ou ageusia e domiciliares positivos conhecidos. **Fonte:** Adaptado de⁷⁸.

A partir da sensibilidade e acurácia dos diversos cenários conforme a Figura 3, chegou-se, resumidamente, ao fluxograma da Figura 4 abaixo, cujos resultados se refletem nas condutas sugeridas.

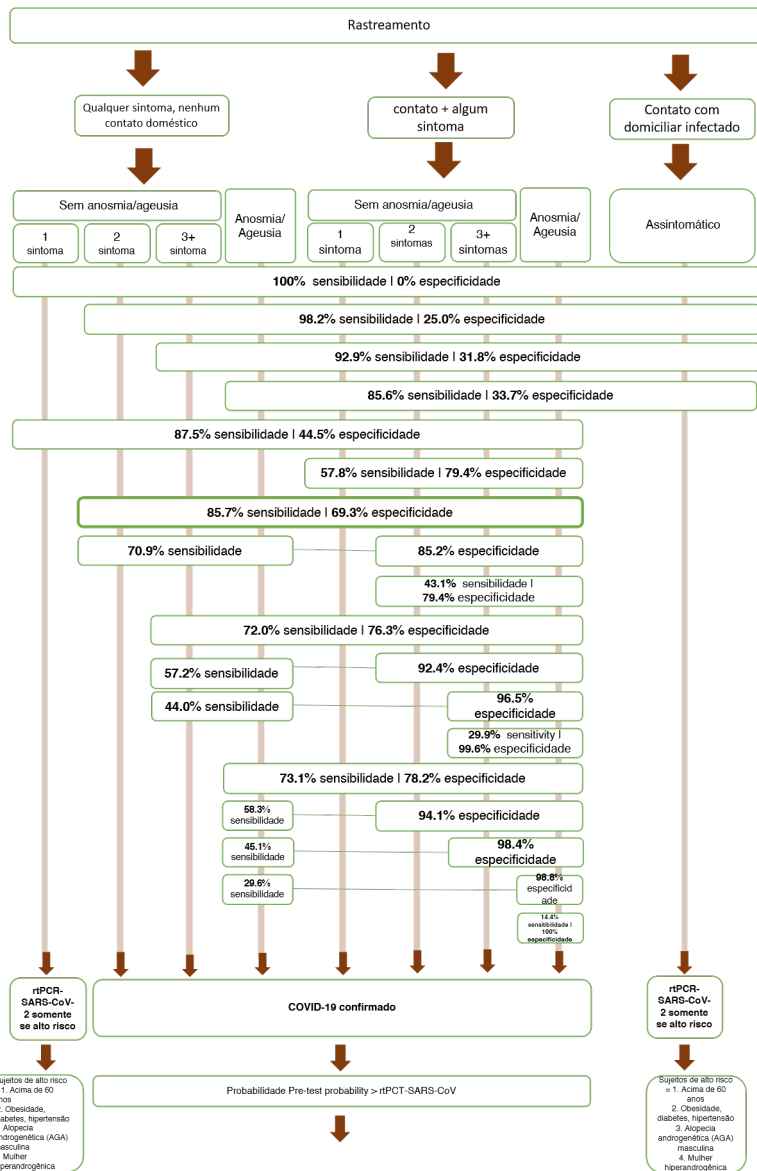
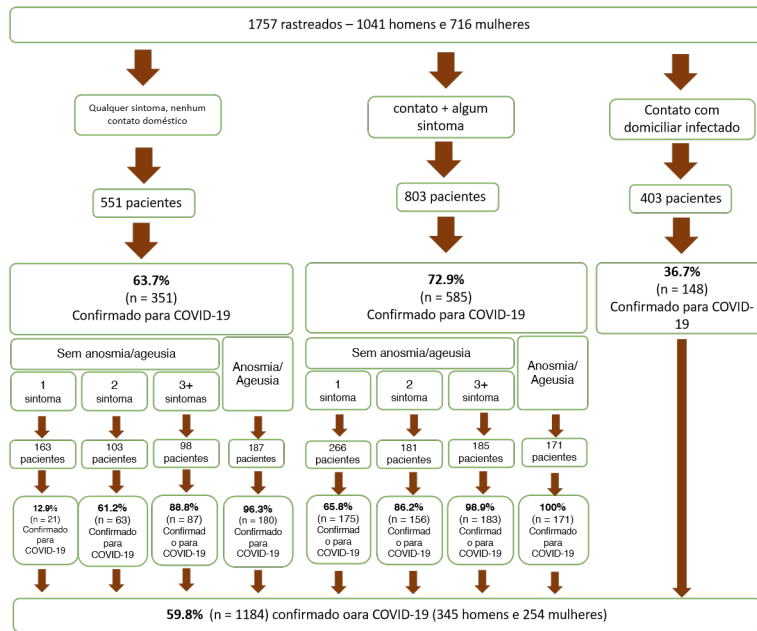


Figura 4: Manejo de diagnóstico de COVID-19 de acordo com as características clínicas e contato domiciliar positivo. Recomendações para gerenciamento de diagnóstico em casos suspeitos de COVID-19 de acordo com o número de sintomas, presença de anosmia ou ageusia e contato com domiciliar positivo com base na sensibilidade, probabilidade pré-teste e risco de complicações COVID-19. **Fonte:** Adaptado de⁷⁸.

O escore proposto a seguir é o reflexo da combinação de ao menos dois sintomas quando na ausência de contatos positivos, ou presença de anosmia ou ageusia como condição suficiente para diagnóstico de COVID-19, ou ao menos um sintoma quando em contato com domiciliar positivo.

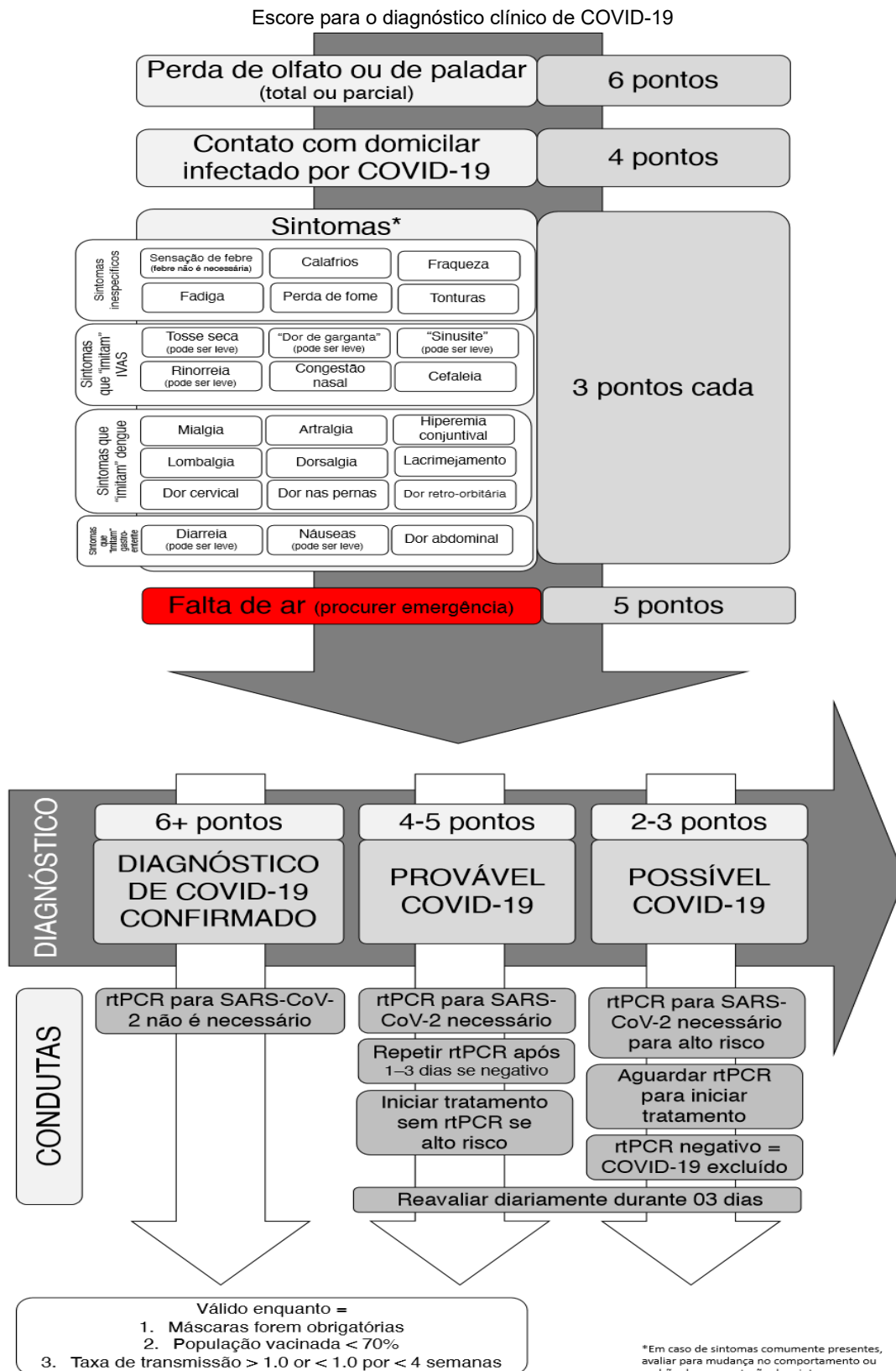


Figura 5: Escore clínico para diagnóstico da COVID-19. **Fonte:** Adaptado de⁷⁸.

É importante ressaltar que o escore reflete o momento atual da pandemia. Quando: 1. mais de 70% da população tiver sido vacinada com métodos que tenham mantido eficácia acima de 50%; e 2. o uso de máscaras tornar-se opcional; e 3. a taxa de transmissão permanecer abaixo de 1.0 por mais de 4 semanas, outros vírus e bactérias provavelmente irão competir com o SARS-CoV-2, reduzindo o VPP dos sintomas para COVID-19. O escore deverá ser atualizado em tempo real conforme a evolução pandêmica, a fim de manter sua utilidade clínica quando possível.

4. CONCLUSÃO

Diante do acima exposto, sugere-se a utilização do tratamento inicial para a COVID-19, com possível auxílio do escore clínico a fim de facilitar o diagnóstico e de tornar o início do tratamento da doença o mais cedo possível. Destaca-se que as técnicas de biologia molecular devem continuar sendo consideradas como “padrão ouro” e seu valor é inestimável em condutas de saúde pública, tal como rastreio dos casos. Eles ganham importância também no diagnóstico para fins de tratamento, sempre que puderem ter seus resultados liberados rapidamente e quando a prevalência da doença na população se encontrar em declínio (ver acima).

5. REFERÊNCIAS

- 1 Pascarella G, Strumia A, Piliego C, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206. doi:10.1111/joim.13091.
- 2 Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839.
- 3 Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1843-1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786. PMID: 32159775; PMCID: PMC7066521.
- 4 Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;323(22):2249-2251. doi:10.1001/jama.2020.8259.
- 5 Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 18;173(4):262-267. doi: 10.7326/M20-1495. Epub 2020 May 13. PMID: 32422057; PMCID: PMC7240870.
- 6 Fisayo T, Tsukagoshi S. Three waves of the COVID-19 pandemic. *Postgraduate Medical Journal* Published Online First: 18 August 2020. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138564

- 7 Savassi LCM, Bedetti AD, Abreu ABJ, Costa AC, Perdigão RMC, Ferreira, TP. Ensaio Acerca Das Curvas De Sobrecarga Da COVID-19 Sobre a atenção primária. JMPHC - Journal of Management & Primary Health Care, ISSN 2179-6750, Vol. 12, outubro de 2020, p. 1-13, doi:10.14295/jmphc.v12.1006.
- 8 Williams C. The Altmetric score is now the Altmetric Attention Score. Altmetric Blog. Na Internet em: <https://www.altmetric.com/blog/thealtmetric-score-is-now-the-altmetric-attention-score/>. Acessado em 10 de dezembro de 2020.
- 9 Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. Chest. 2021 Jan;159(1):85-92. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.009. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33065103; PMCID: PMC7550891.
- 10 Velterop, J. Comunicação e avaliação por pares devem ser universalmente separados. Scielo em Perspectiva, 25 de maio de 2018. Na Internet em: <https://blog.scielo.org/blog/2018/05/25/comunicacao-e-avaliacao-por-pares-devem-ser-universalmen-separados/#.YAdzkunPx3g>. Acessado em 20 de dezembro de 2020.
- 11 Fu DY, Hughey JJ. Meta-Research: Releasing a preprint is associated with more attention and citations for the peer-reviewed article. Computational and Systems Biology, December 06, 2019. eLife

2019;8:e52646. doi: 10.7554/eLife.52646.

- 12 COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Na Internet em:
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-onivermectin/>. Acessado em 14 de janeiro de 2021.

- 13 Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Microbe Volume 2, Issue 1, January 2021, Pages e13-e22.
[https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30172-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30172-5).

- 14 Badgett RG, Vindhya M, Stirnaman JT, Gibson CM, Halaby R. A Living Systematic Review of Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis in Infants. JAMA Pediatr. 2015;169(8):788-789. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.0681.

- 15 Beauchamp, TL, Childress JF. Princípios de Ética Biomédica. (4ª ed.) São Paulo: Edições Loyola, 2002.

- 16 Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S, Smith SC Jr, Lopes RD. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart

Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018.

JAMA. 2019;321(11):1069-1080. doi:10.1001/jama.2019.1122.

17 Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. N Engl J Med. 2000;342(25):1878-1886. doi:10.1056/NEJM200006223422506.

18 Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med. 2000;342(25):1887-1892. doi:10.1056/NEJM200006223422507

19 Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405-407. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012.

20 Gautret P, Million M, Jarrot P, Camoin-Jau L, Colson P, Fenollar F, Leone M, La Scola B, Devaux C, Gaubert JY, Mege J, Vitte J, Melenotte C, Rolain J, Parola P, Lagier J, Brouqui P, Raoult D. Natural history of COVID-19 and therapeutic options, Expert Review of Clinical Immunology, 2020; 16:12, 1159-1184, DOI: 10.1080/1744666X.2021.1847640.

21 Cadegiani FA, Wambier CG, Goren A. An open-label prospective observational study of antiandrogen and non-antiandrogen early pharmacological approaches in females with mild-to-moderate COVID19. The Pre-AndroCoV Female Trial. Preprint | medRxiv | 2020 | ID: ppmedrxiv-20206870. DOI:10.1101/2020.10.05.20206870.

22 Cadegiani FA, Goren A, Wambier CG, McCoy J. Azithromycin with nitazoxanide, hydroxychloroquine or ivermectin, with or without dutasteride, for early stage COVID-19: an open-label prospective observational study in males with mild-to-moderate COVID-19 (The PreAndroCoV Male Trial). Preprint | Research Square| 2020 | DOI: 10.21203/rs.3.rs-88952/v1.

23 Sulaiman T, Mohana A, Alawdah L, Mahmoud N, Hassanein M, Wani T, Alfaiji A, Alenazi E, Radwan N, AlKhalifah N, Elkady E, AlAnazi M, Alqahtani M, Abdalla K, Yousif Y, AboGazalah F, Awwad F, Alabdulkareem K, AlGhofaili, AlJedai A, Jokhdar H, Alrabiah F. The Effect of Early Hydroxychloroquine-based Therapy in COVID-19 Patients in Ambulatory Care Settings: A Nationwide Prospective Cohort Study. reprint | medRxiv | 2020 | DOI:10.1101/2020.09.09.20184143.

24 Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, Hafez M, Moussa H, Eltaweel A. Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic. Preprint | Research Square| 2020 | DOI:

10.21203/rs.3.rs-100956/v2.

- 25 Esper RB, Silva RS, Oikawa FTC, Castro MM, Razuk-Filho A, Batista Junior PB, Lotze SW, Rocha CN, Cunha Filho RS, Oliveira SEB, Ribeiro PL, Martins VCV, Bueno FSB, Esper PLG, Parrillo EF. Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed-up by telemedicine. Le Blog de Patrice Gibertie, 2020. Na Internet em: <https://pgibertie.files.wordpress.com/2020/04/2020.04.15-journalmanuscript-final.pdf> Acessado em 21 de abril de 2020.
- 26 Heras E, Garibaldi P, Boix M, Valero O, Castillo J, Curbelo Y, Gonzalez E, Mendoza O, Anglada M, Miralles JC, Llull P, Llovera R, Piqué JM. COVID-19 mortality risk factors in older people in a long-term care center. *Eur Geriatr Med.* 2020 Nov 27:1–7. doi: 10.1007/s41999-02000432-w. Epub ahead of print. PMID: 33245505; PMCID: PMC7693854.
- 27 Ip A, Ahn J, Zhou Y, Goy AH, Hansen E, Pecora AL, Sinclair BA, Bednarz U, Marafelias M, Sawczuk IS, Underwood JP 3rd, Walker DM, Prasad R, Sweeney RL, Ponce MG, La Capra S, Cunningham FJ, Calise AG, Pulver BL, Ruocco D, Mojares GE, Eagan MP, Ziontz KL, Mastrokyriakos P, Goldberg SL. Hydroxychloroquine in the treatment of

outpatients with mildly symptomatic COVID-19: a multi-center observational study. *BMC Infect Dis.* 2021 Jan 14;21(1):72. doi: 10.1186/s12879-021-05773-w. PMID: 33446136; PMCID: PMC7807228.

28 Lagier J, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, GiraudGatineau A, Honoré S, Gaubert JY, Fournier P, Tissot-Dupont H, Chabrière E, Stein A, Deharo J, Fenollar F, Rolain J, Obadia Y, Jacquier A, La Scola B, Brouqui P, Drancourt M, Parola P, Raoult D, IHU Covid19 Task Force. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, Volume 36, July–August 2020, DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101791.

29 Ly TDA, Zanini D, Laforge V, Arlotto S, Gentile S, Mendizabal H, Finaud M, Morel D, Quenette O, Malfuson-Clot-Faybesse P, Midejean A, LeDinh P, Daher G, Labarriere B, Morel-Roux AM, Coquet A, Augier P, Parola P, Chabriere E, Raoult D, Gautret P. Pattern of SARS-CoV-2 infection among dependant elderly residents living in long-term care facilities in Marseille, France, March-June 2020. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Dec;56(6):106219. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106219. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33189890; PMCID: PMC7661959.

30 Ladapo JA, McKinnon JE, McCullough PA, Risch H. Randomized

Controlled Trials of Early Ambulatory Hydroxychloroquine in the Prevention of COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death: Meta-Analysis. Preprint | medRxiv | 2020 | DOI: 10.1101/2020.09.30.20204693.

31 Pirnay G, Dantier B, Tourid W, Terkemani A, Bachot F, Hadim L, Abdous N, Amara W, Abrous Z, Bozel A, Gaubert-Dahan M, Aikpa R, Fauvelle F. Beneficial effect of the hydroxychloroquine/azithromycin combination in elderly patients with COVID-19: Results of an observational study / Effet bénéfique de l'association hydroxychloroquine/azithromycine dans le traitement des patients âgés atteints de la COVID-19: résultats d'une étude observationnelle. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, Volume 55, Issue 4, December 2020, Pages 398-403. DOI: 10.1016/j.phclin.2020.06.001.

32 Derwand R, Scholz M. Does zinc supplementation enhance the clinical efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine to win today's battle against COVID-19? *Med Hypotheses*. 2020 Sep;142:109815. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109815. Epub 2020 May 6. PMID: 32408070; PMCID: PMC7202847.

33 Huang M, Li M, Xiao F, Pang P, Liang J, Tang T, Liu S, Chen B, Shu J, You Y, Li Y, Tang M, Zhou J, Jiang G, Xiang J, Hong W, He S, Wang Z, Feng J, Lin C, Ye Y, Wu Z, Li Y, Zhong B, Sun R, Hong Z, Liu J, Chen

H, Wang X, Li Z, Pei D, Tian L, Xia J, Jiang S, Zhong N, Shan H. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Natl Sci Rev.* 2020 May 28;nwaa113. doi: 10.1093/nsr/nwaa113. PMID: PMC7313782.

34 Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, Hocquart M, Mailhe M, Esteves-Vieira V, Doudier B, Aubry C, Correard F, Giraud-Gatineau A, Roussel Y, Berenger C, Cassir N, Seng P, Zandotti C, Dhiver C, Ravaux I, Tomei C, Eldin C, Tissot-Dupont H, Honoré S, Stein A, Jacquier A, Deharo JC, Chabrière E, Levasseur A, Fenollar F, Rolain JM, Obadia Y, Brouqui P, Drancourt M, La Scola B, Parola P, Raoult D. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis.* 2020 MayJun;35:101738. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101738. Epub 2020 May 5. PMID: 32387409; PMID: PMC7199729.

35 Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Tissot Dupont H, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Jul;56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32205204; PMID: PMC7102549.

- 36 Hong TS, Gonzalez J, Nahass RG, Brunetti L. Impact of Hydroxychloroquine on Mortality in Hospitalized Patients with COVID19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacy (Basel)*. 2020 Nov 5;8(4):208. doi: 10.3390/pharmacy8040208. PMID: 33167571; PMCID: PMC7711623.
- 37 Tanriverdi E, ÇÖrtük M, Yildirim BZ, UGur Chousein EG, Turan D, Çınarka H, Özgül MA, Çetinkaya E. The use of hydroxychloroquine plus azithromycin and early hospital admission are beneficial in Covid-19 patients: Turkey experience with real-life data. *Turk J Med Sci*. 2020 Jul 19. doi: 10.3906/sag-2005-82. Epub ahead of print. PMID: 32682360.
- 38 Szente Fonseca SN, de Queiroz Sousa A, Wolkoff AG, Moreira MS, Pinto BC, Valente Takeda CF, Rebouças E, Vasconcellos Abdon AP, Nascimento ALA, Risch HA. Risk of hospitalization for Covid-19 outpatients treated with various drug regimens in Brazil: Comparative analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Nov-Dec;38:101906. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101906. Epub 2020 Oct 31. PMID: 33137493; PMCID: PMC7604153.
- 39 Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, Ballana E, Alemany A, Riera-Martí N, Pérez CA, Suñer C, Laporte P, Admella P, Mitjà J, Clua M, Bertran L, Sarquella M, Gavilán S, Ara J, Argimon JM, Casabona J, Cuatrecasas G, Cañadas P, Elizalde-Torrent

A, Fabregat R, Farré M, Forcada A, Flores-Mateo G, Muntada E, Nadal N, Narejos S, Gil-Ortega AN, Prat N, Puig J, Quiñones C, Reyes-Ureña J, Ramírez-Viaplana F, Ruiz L, Riveira-Muñoz E, Sierra A, Velasco C, Vivanco-Hidalgo RM, Sentís A, G-Beiras C, Clotet B, Vall-Mayans M; BCN PEP-CoV-2 RESEARCH GROUP. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2020 Jul 16:ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009. Epub ahead of print. PMID: 32674126; PMCID: PMC7454406.

40 Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, Williams DA, Okafor EC, Pullen MF, Nicol MR, Nascene AA, Hullsiek KH, Cheng MP, Luke D, Lothar SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Kelly LE, Schwartz IS, Zarychanski R, McDonald EG, Lee TC, Rajasingham R, Boulware DR. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2020 Oct 20;173(8):623-631. doi: 10.7326/M20-4207. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32673060; PMCID: PMC7384270.

41 Castelnuovo AD, Constanzo S, Cassone A, Cauda R, Gaetano G, Iacovello L. Low Dose Hydroxychloroquine is Associated with Lower Mortality in COVID-19: A Meta-Analysis of 27 Studies and 44,684 Patients. Preprint | Research Square| 2020 | DOI: 10.21203/rs.3.rs-107101/v1.

42 Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, Damiani LP, Marcadenti A, Kawano-Dourado L, Lisboa T, Junqueira DLM, de Barros E Silva PGM, Tramujas L, Abreu-Silva EO, Laranjeira LN, Soares AT, Echenique LS, Pereira AJ, Freitas FGR, Gebara OCE, Dantas VCS, Furtado RHM, Milan EP, Golin NA, Cardoso FF, Maia IS, Hoffmann Filho CR, Kormann APM, Amazonas RB, Bocchi de Oliveira MF, Serpa-Neto A, Falavigna M, Lopes RD, Machado FR, Berwanger O, Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2020, 383(21), 2041-2052. DOI: 10.1056/NEJMoa2019014.

43 RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, Wiselka M, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Whitehouse T, Felton T, Williams J, Faccenda J, Underwood J, Baillie JK, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Lim WS, Montgomery A, Rowan K, Tarning J, Watson JA, White NJ, Juszczak E, Haynes R, Landray MJ. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2030-2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33031652; PMCID: PMC7556338.

44 WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria MM, Hernández García C, Kieny MP, Malekzadeh R, Murthy S, Reddy KS,

Roses Periago M, Abi Hanna P, Ader F, Al-Bader AM, Alhasawi A, Allum E, Alotaibi A, Alvarez-Moreno CA, Appadoo S, Asiri A, Aukrust P, Barratt-Due A, Bellani S, Branca M, Cappel-Porter HBC, Cerrato N, Chow TS, Como N, Eustace J, García PJ, Godbole S, Gotuzzo E, Griskevicius L, Hamra R, Hassan M, Hassany M, Hutton D, Irmansyah I, Jancoriene L, Kirwan J, Kumar S, Lennon P, Lopardo G, Lydon P, Magrini N, Maguire T, Manevska S, Manuel O, McGinty S, Medina MT, Mesa Rubio ML, Miranda-Montoya MC, Nel J, Nunes EP, Perola M, Portolés A, Rasmin MR, Raza A, Rees H, Reges PPS, Rogers CA, Salami K, Salvadori MI, Sinani N, Sterne JAC, Stevanovikj M, Tacconelli E, Tikkinen KAO, Trelle S, Zaid H, Røttingen JA, Swaminathan S.

Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2020 Dec 2:NEJMoa2023184. doi: 10.1056/NEJMoa2023184. Epub ahead of print. PMID: 33264556; PMCID: PMC7727327.

45 Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, Chang SY, Collins SP, Eppensteiner JC, Filbin MR, Files DC, Gibbs KW, Ginde AA, Gong MN, Harrell FE Jr, Hayden DL, Hough CL, Johnson NJ, Khan A, Lindsell CJ, Matthay MA, Moss M, Park PK, Rice TW, Robinson BRH, Schoenfeld DA, Shapiro NI, Steingrub JS, Ulysse CA, Weissman A, Yealy DM, Thompson BT, Brown SM; National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Steingrub J, Smithline H, Tiru B, Tidswell M, Kozikowski L, Thornton-Thompson S, De Souza L, Hou P, Baron R, Massaro A, Aisiku I, Fredenburgh L, Seethala R,

Johnsky L, Riker R, Seder D, May T, Baumann M, Eldridge A, Lord C, Shapiro N, Talmor D, O'Mara T, Kirk C, Harrison K, Kurt L, Schermerhorn M, Banner-Goodspeed V, Boyle K, Dubosh N, Filbin M, Hibbert K, Parry B, Lavin-Parsons K, Pulido N, Lilley B, Lodenstein C, Margolin J, Brait K, Jones A, Galbraith J, Peacock R, Nandi U, Wachs T, Matthay M, Liu K, Kangelaris K, Wang R, Calfee C, Yee K, Hendeey G, Chang S, Lim G, Qadir N, Tam A, Beutler R, Levitt J, Wilson J, Rogers A, Vojnik R, Roque J, Albertson T, Chenoweth J, Adams J, Pearson S, Juarez M, Almasri E, Fayed M, Hughes A, Hillard S, Huebinger R, Wang H, Vidales E, Patel B, Ginde A, Moss M, Baduashvili A, McKeehan J, Finck L, Higgins C, Howell M, Douglas I, Haukoos J, Hiller T, Lyle C, Cupelo A, Caruso E, Camacho C, Gravitz S, Finigan J, Griesmer C, Park P, Hyzy R, Nelson K, McDonough K, Olbrich N, Williams M, Kapoor R, Nash J, Willig M, Ford H, Gardner-Gray J, Ramesh M, Moses M, Ng Gong M, Aboodi M, Asghar A, Amosu O, Torres M, Kaur S, Chen JT, Hope A, Lopez B, Rosales K, Young You J, Mosier J, Hypes C, Natt B, Borg B, Salvagio Campbell E, Hite RD, Hudock K, Cresie A, Alhasan F, Gomez-Arroyo J, Duggal A, Mehkri O, Hastings A, Sahoo D, Abi Fadel F, Gole S, Shaner V, Wimer A, Meli Y, King A, Terndrup T, Exline M, Pannu S, Robart E, Karow S, Hough C, Robinson B, Johnson N, Henning D, Campo M, Gundel S, Seghal S, Katsandres S, Dean S, Khan A, Krol O, Jouzestani M, Huynh P, Weissman A, Yealy D, Scholl D, Adams P, McVerry B, Huang D, Angus D, Schooler J, Moore S, Files C, Miller C, Gibbs K, LaRose M, Flores L, Koehler L, Morse C, Sanders J, Langford C, Nanney K, MdalaGausi M, Yeboah P, Morris P, Sturgill J, Seif S, Cassity E, Dhar S, de Wit M, Mason J, Goodwin A, Hall G, Grady

A, Chamberlain A, Brown S, Bledsoe J, Leither L, Peltan I, Starr N, Fergus M, Aston V, Montgomery Q, Smith R, Merrill M, Brown K, Armbruster B, Harris E, Middleton E, Paine R, Johnson S, Barrios M, Eppensteiner J, Limkakeng A, McGowan L, Porter T, Bouffler A, Leahy JC, deBoisblanc B, Lammi M, Happel K, Lauto P, Self W, Casey J, Semler M, Collins S, Harrell F, Lindsell C, Rice T, Stubblefield W, Gray C, Johnson J, Roth M, Hays M, Torr D, Zakaria A, Schoenfeld D, Thompson T, Hayden D, Ringwood N, Oldmixon C, Ulysse C, Morse R, Muzikansky A, Fitzgerald L, Whitaker S, Lagakos A, Brower R, Reineck L, Aggarwal N, Bienstock K, Freemer M, Maclawiw M, Weinmann G, Morrison L, Gillespie M, Kryscio R, Brodie D, Zareba W, Rompalo A, Boeckh M, Parsons P, Christie J, Hall J, Horton N, Zoloth L, Dickert N, Diercks D. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Dec 1;324(21):2165-2176. doi: 10.1001/jama.2020.22240. PMID: 33165621; PMCID: PMC7653542.

46 Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, Mourão MPG, Brito-Sousa JD, Baía-da-Silva D, Guerra MVF, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AAS, Pacheco AGF, Santos JDO Jr, Naveca FG, Xavier MS, Siqueira AM, Schwarzbald A, Croda J, Nogueira ML, Romero GAS, Bassat Q, Fontes CJ, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Lacerda MVG; CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial.

JAMA Netw Open. 2020 Apr 24;3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857. PMID: 32330277.

47 Catteau L, Dauby N, Montourcy M, Bottieau E, Hautekiet J, Goetghebeur E, van Ierssel S, Duysburgh E, Van Oyen H, Wyndham-Thomas C, Van Beckhoven D; Belgian Collaborative Group on COVID-19 Hospital Surveillance. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Oct;56(4):106144. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106144. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32853673; PMCID: PMC7444610.

48 COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study. *Eur J Intern Med*. 2020 Dec;82:38-47. doi: 10.1016/j.ejim.2020.08.019. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32859477; PMCID: PMC7446618.

49 Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, Brar I, Alangaden GJ, Ramesh MS, McKinnon JE, O'Neill W, Zervos M; Henry Ford COVID-19 Task Force. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Aug;97:396-403. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.099. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32623082; PMCID: PMC7330574.

- 50 Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steinberg D, Dunn A, Siau E. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med.* 2020 Jun 30:1–10. doi: 10.1007/s11606-02005983-z. Epub ahead of print. PMID: 32607928; PMCID: PMC7325642.
- 51 Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* 2020 Jun 13;395(10240):1820. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32511943; PMCID: PMC7274621.
- 52 Gasperetti A, Biffi M, Duru F, Schiavone M, Ziacchi M, Mitacchione G, Lavallo C, Saguner A, Lanfranchi A, Casalini G, Tocci M, Fabbricatore D, Salghetti F, Mariani MV, Busana M, Bellia A, Cogliati CB, Viale P, Antinori S, Galli M, Galiè N, Tondo C, Forleo GB. Arrhythmic safety of hydroxychloroquine in COVID-19 patients from different clinical settings. *Europace.* 2020 Dec 23;22(12):1855-1863. doi: 10.1093/europace/euaa216. PMID: 32971536; PMCID: PMC7543547.
- 53 Prodromos CC, Rumschlag T, Perchyk T. Hydroxychloroquine is protective to the heart, not harmful: a systematic review. *New Microbes and New Infections, Volume 37, September 2020, 100747.* DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100747.

54 Teixeira RA, Borba EF, Pedrosa A, Nishioka S, Viana VS, Ramires JA, Kalil-Filho R, Bonfá E, Martinelli Filho M. Evidence for cardiac safety and antiarrhythmic potential of chloroquine in systemic lupus erythematosus. *Europace*. 2014 Jun;16(6):887-92. doi: 10.1093/europace/eut290. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24050965.

55 Krolewiecki A, Lifschitz A, Moragas M, Travacio M, Valentini R, AlonsoDF, Solari R, Tinelli MA, Cimino RO, Álvarez L, Fleitas PE, Ceballos L, Golemba MD, Fernández F, Fernández de Oliveira D, Astudillo G, Baeck I, Farina J, Guthmann MD, Cardama GA, Mangano A, Spitzer E, Gold S, Lanusse C, Antiviral Effect of High-Dose Ivermectin in Adults with COVID-19: A Pilot Randomised, Controlled, Open Label, Multicentre Trial. Preprint | SSRN | 2020 | ID:3714649 DOI: 10.2139/ssrn.3714649.

56 Chowdhury ATMM, Shabaz M, Karim MdR, Islam J, Guo D, He S. A Randomized Trial of Ivermectin-Doxycycline and HydroxychloroquineAzithromycin therapy on COVID19 patients. Preprint | Research Square| 2020 | DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-38896/v1>.

57 Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A, Karampour A, Varnseri M, Bizhani B, Cheraghi F, Nadery Y, Amini F,

Karamyan M, Yadyad MJ, Jamshidian R. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multicenter clinical trial. Preprint | Research Square| 2020 | DOI: 10.21203/rs.3.rs-109670/v1.

58 Hashim HA, Maulood ME, Rasheed AM, Fatak DE, Kabah KK, Adulamir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. Preprint | medRxiv | 2020 | DOI: 10.1101/2020.10.26.20219345.

59 Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020 Jun;178:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251768; PMCID: PMC7129059.

60 de Castro CG Jr, Gregianin LJ, Burger JA. Continuous high-dose ivermectin appears to be safe in patients with acute myelogenous leukemia and could inform clinical repurposing for COVID-19 infection. *Leuk Lymphoma.* 2020 Oct;61(10):2536-2537. doi: 10.1080/10428194.2020.1786559. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32611256.

- 61 Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM, Sciberras DG, Hsieh JY, Lasseter KC. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*. 2002 Oct;42(10):1122-33. doi: 10.1177/009127002401382731. PMID: 12362927.
- 62 Mezzatesta C, Abduli L, Guinot A, Eckert C, Schewe D, Zaliova M, Vinti L, Marovca B, Tsai YC, Jenni S, Aguade-Gorgorio J, von Stackelberg A, Schrappe M, Locatelli F, Stanulla M, Cario G, Bourquin JP, Bornhauser BC. Repurposing anthelmintic agents to eradicate resistant leukemia. *Blood Cancer J*. 2020 Jun 26;10(6):72. doi: 10.1038/s41408-020-0339-9. PMID: 32591499; PMCID: PMC7320149.
- 63 Cadegiani FA, McCoy J, Wambier CG, Goren A. Dutasteride Reduces Viral Shedding, Inflammatory Responses and Time-to-Remission in COVID-19: Biochemical Findings of a Randomized Double-Blind Placebo Controlled Interventional Trial (DUTA AndroCoV-Trial - Biochemical). Preprint | Research Square| 2020 | DOI: 10.21203/rs.3.rs-135815/v1.
- 64 Depfenhart M, de Villiers D, Lemperle G, Meyer M, Di Somma S. Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy? *Intern Emerg Med*. 2020 Aug;15(5):801812. doi: 10.1007/s11739-020-02383-3. Epub 2020 May 26. PMID: 32458206; PMCID: PMC7249615.

65 Ansarin K, Tolouian R, Ardalan M, Taghizadieh A, Varshochi M, Teimouri S, Vaezi T, Valizadeh H, Saleh P, Safiri S, Chapman KR. Effect of bromhexine on clinical outcomes and mortality in COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *Bioimpacts*. 2020;10(4):209-215. doi: 10.34172/bi.2020.27. Epub 2020 Jul 19. PMID: 32983936; PMCID: PMC7502909.

66 Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, Ng YY, Lo J, Chan J, Tam AR, Shum HP, Chan V, Wu AK, Sin KM, Leung WS, Law WL, Lung DC, Sin S, Yeung P, Yip CC, Zhang RR, Fung AY, Yan EY, Leung KH, Ip JD, Chu AW, Chan WM, Ng AC, Lee R, Fung K, Yeung A, Wu TC, Chan JW, Yan WW, Chan WM, Chan JF, Lie AK, Tsang OT, Cheng VC, Que TL, Lau CS, Chan KH, To KK, Yuen KY. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1695-1704. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4. Epub 2020 May 10. PMID: 32401715; PMCID: PMC7211500.

67 Rocco PRM, Silva PL, Cruz FF, Junior MACM, Tierno PFGMM, Moura MA, De Oliveira LFG, Lima CC, Dos Santos EA, Junior WF, Fernandes APSM, Franchini KG, Magri E, de Moraes NF, Gonçalves JMJ, Carbonieri MN, Dos Santos IS, Paes NF, Maciel PVM, Rocha RP, de

Carvalho AF, Alves PA, Modena JLP, Cordeiro AT, Trivella DBB, Marques RE, Luiz RR, Pelosi P, Lapa E Silva JR; SARITA-2 investigators. Early use of nitazoxanide in mild Covid-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. 2021 Jan 14;2003725. doi: 10.1183/13993003.03725-2020. Epub ahead of print. PMID: 33361100; PMCID: PMC7758778.

68 Shady A, Singh A P, Gbaje E, Oliva M, Golden-Espinal S, Macciola D, Soto D, Eddy WE, Adkoli A, Bergasa NV. Characterization of Patients with COVID-19 Admitted to a Community Hospital of East Harlem in New York City. *Cureus*, (August 18, 2020) 12(8): e9836. doi:10.7759/cureus.983.

69 Alam MM, Mahmud S, Rahman MM, Simpson J, Aggarwal S, Ahmed Z. Clinical Outcomes of Early Treatment With Doxycycline for 89 High-Risk COVID-19 Patients in Long-Term Care Facilities in New York. *Cureus*. 2020 Aug 11;12(8):e9658. doi: 10.7759/cureus.9658. PMID: 32802622; PMCID: PMC7419149.

70 Salleras M, Alegre M, Alonso-Usero V, Boixeda P, Domínguez-Silva J, Fernández-Herrera J, García-Navarro X, Jiménez N, Llamas M, Nadal C, Del Pozo-Losada J, Querol I, Salgüero I, Schaller M, Soto de Delás J. Spanish Consensus Document on the Treatment Algorithm for Rosacea. *Actas Dermosifiliogr*. 2019 Sep;110(7):533-545. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2019.01.001. Epub 2019 Mar 2. PMID: 30837074.

- 71 Powell JP, Wenzel RP. Antibiotic options for treating communityacquired MRSA. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008 Jun;6(3):299-307. doi: 10.1586/14787210.6.3.299. PMID: 18588495.
- 72 Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog.* 2020 Sep 18;16(9):e1008874. doi: 10.1371/journal.ppat.1008874. PMID: 32946517; PMCID: PMC7500624.
- 73 Kumar R, Rathi H, Haq A, Wimalawansa SJ, Sharma A. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res.* 2021 Jan 15;292:198235. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198235. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33232783; PMCID: PMC7680047.
- 74 Entrenas Castillo, M., Entrenas Costa, L. M., Vaquero Barrios, J. M., Alcalá Díaz, J. F., López Miranda, J., Bouillon, R., & Quesada Gomez, J. M. (2020). "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 203, 105751.

- 75 Hassan AB, Hozayen RF, Alotaibi RA, Tayem YI. Therapeutic and maintenance regimens of vitamin D3 supplementation in healthy adults: A systematic review. *Cellular and Molecular Biology* (Noisy-le-Grand, France). 2018 Nov;64(14):8-14.
- 76 Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.03.22.20040758.
- 77 McCullough PA, Kelly RJ, Ruocco G, Lerma E, Tumlin J, Wheelan KR, Katz N, Lepor NE, Vijay K, Carter H, Singh B, McCullough SP, Bhambi BK, Palazzuoli A, De Ferrari GM, Milligan GP, Safder T, Tecson KM, Wang DD, McKinnon JE, O'Neill WW, Zervos M, Risch HA. Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. *Am J Med.* 2021 Jan;134(1):1622. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.07.003. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32771461; PMCID: PMC7410805.
- 78 Cadegiani FA, Zimerman RA, Campello de Souza B, McCoy J, Pereira E Costa RA, Gustavo Wambier C, Goren A. The AndroCoV Clinical Scoring for COVID-19 Diagnosis: A Prompt, Feasible, Costless, and Highly Sensitive Diagnostic Tool for COVID-19 Based on a 1757-Patient Cohort. *Cureus.* 2021 Jan 7;13(1):e12565. doi: 10.7759/cureus.12565. PMID: 33437562; PMCID: PMC7793341.

79 Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, Jiang X, Li X. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):856-862. doi: 10.1002/jmv.25871. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32281668; PMCID: PMC7262341.

80 Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, Miller J, Kenney RM, Alangaden G, Ramesh MS; Henry Ford COVID-19 Management Task Force. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 19;71(16):2114-2120. doi: 10.1093/cid/ciaa601. PMID: 32427279; PMCID: PMC7314133.

81 Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic. *JAMA*. 2020 Oct 6;324(13):1292-1295. doi: 10.1001/jama.2020.16747. PMID: 32876693.

82 Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, Avezum A, Lopes RD, Bueno FR, Silva MVAO, Baldassare FP, Costa ELV, Moura RAB, Honorato MO, Costa AN, Damiani LP, Lisboa T, Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Olivato GB, Righy C, Amendola CP, Roepke RML, Freitas DHM, Forte DN, Freitas FGR, Fernandes CCF, Melro LMG, Junior GFS, Morais DC, Zung S, Machado FR, Azevedo LCP; COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With

Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021. PMID: 32876695; PMCID: PMC7489411.

83 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009). Centre for Evidence-Based Medicine - University of Oxford. Na Internet em: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-ofevidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-ofevidence-march-2009>. Acessado em 22 de dezembro de 2020.

84 Skittrall JP, Wilson M, Smielewska AA, Parmar S, Fortune MD, Sparkes D, Curran MD, Zhang H, Jalal H. Specificity and positive predictive value of SARS-CoV-2 nucleic acid amplification testing in a low-prevalence setting. Clin Microbiol Infect. 2020 Oct 14:S1198-743X(20)30614-5. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.003. Epub ahead of print. PMID: 33068757; PMCID: PMC7554481.

85 Di Paolo M, Iacovelli A, Olmati F, Menichini I, Oliva A, Carnevalini M, Graziani E, Mastroianni CM, Palange P. False-negative RT-PCR in SARS-CoV-2 disease: experience from an Italian COVID-19 unit. ERJ Open Res. 2020 Jul 13;6(2):00324-2020. doi: 10.1183/23120541.00324-2020. PMID: 32685435; PMCID: PMC7357270.

- 86 Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, Shaman J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020 May 1;368(6490):489-493. doi: 10.1126/science.abb3221. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32179701; PMCID: PMC7164387.
- 87 Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, Labella A, Manson DK, Kubin C, Barr RG, Sobieszczyk ME, Schluger NW. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2411-2418. doi: 10.1056/NEJMoa2012410. Epub 2020 May 7. PMID: 32379955; PMCID: PMC7224609.
- 88 Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, Weinberg P, Kirkwood J, Muse A, DeHovitz J, Blog DS, Hutton B, Holtgrave DR, Zucker HA. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020 Jun 23;323(24):2493-2502. doi: 10.1001/jama.2020.8630. PMID: 32392282; PMCID: PMC7215635.
- 89 Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, Fois E, Lepeule R, Szwebel TA, Lescure FX, Schlemmer F, Matignon M, Khellaf M, Crickx E, Terrier B, Morbieu C, Legendre P, Dang J, Schoindre Y, Pawlotsky JM, Michel M, Perrodeau E, Carlier N, Roche

N, de Lastours V, Ourghanlian C, Kerneis S, Ménager P, Mouthon L, Audureau E, Ravaud P, Godeau B, Gallien S, Costedoat-Chalumeau N. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020 May 14;369:m1844. doi: 10.1136/bmj.m1844. Erratum in: *BMJ*. 2020 Jun 18;369:m2328. PMID: 32409486; PMCID: PMC7221472.

90 Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, Wu Y, Xiao W, Liu S, Chen E, Chen W, Wang X, Yang J, Lin J, Zhao Q, Yan Y, Xie Z, Li D, Yang Y, Liu L, Qu J, Ning G, Shi G, Xie Q. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020 May 14;369:m1849. doi: 10.1136/bmj.m1849. PMID: 32409561; PMCID: PMC7221473.

91 Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, Skipper CP, Nascene AA, Nicol MR, Abassi M, Engen NW, Cheng MP, LaBar D, Lothar SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Marten N, Zarychanski R, Kelly LE, Schwartz IS, McDonald EG, Rajasingham R, Lee TC, Hullsiek KH. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):517-525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32492293; PMCID: PMC7289276.

- 92 Watanabe, M. Efficacy of Hydroxychloroquine as Prophylaxis for Covid-19. Preprint | arXiv | 2020 | ID: arXiv:2007.09477v2.
- 93 Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl LR, Lo Y, Rahman S, Gonzalez-Lugo JD, Kushnir M, Barouqa M, Golestaneh L, Bellin E. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost.* 2020 Dec;120(12):1691-1699. doi: 10.1055/s-0040-1720978. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33186991
- 94 Abella et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARSCoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers. *JAMA Internal Medicine*, doi:10.1001/jamainternmed.2020.6319
- 95 Radha Rajasingham, Ananta S Bangdiwala, Melanie R Nicol, Caleb P Skipper, Katelyn A Pastick, Margaret L Axelrod, Matthew F Pullen, Alanna A Nascene, Darlisha A Williams, Nicole W Engen, Elizabeth C Okafor, Brian I Rini, Ingrid A Mayer, Emily G McDonald, Todd C Lee, Peter Li, Lauren J MacKenzie, Justin M Balko, Stephen J Dunlop, Katherine H Hullsiek, David R Boulware, Sarah M Lofgren, COVID PREP team, Hydroxychloroquine as Pre-exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Workers: A Randomized Trial, *Clinical Infectious Diseases*, 2020;, ciaa1571, doi.org/10.1093/cid/ciaa1571
- 96 Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, Ballana E, Alemany A, Riera-Martí N, Pérez CA, Suñer C, Laporte P, Admella

P, Mitjà J, Clua M, Bertran L, Sarquella M, Gavilán S, Ara J, Argimon JM, Casabona J, Cuatrecasas G, Cañadas P, Elizalde-Torrent A, Fabregat R, Farré M, Forcada A, Flores-Mateo G, Muntada E, Nadal N, Narejos S, Gil-Ortega AN, Prat N, Puig J, Quiñones C, Reyes-Ureña J, Ramírez-Viaplana F, Ruiz L, Riveira-Muñoz E, Sierra A, Velasco C, Vivanco-Hidalgo RM, Sentís A, G-Beiras C, Clotet B, Vall-Mayans M; BCN PEP-CoV-2 RESEARCH GROUP. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 16:ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009. Epub ahead of print. PMID: 32674126; PMCID: PMC7454406.

97 Xabier García-Albéniz, Julia del Amo, Rosa Polo, José Miguel Morales-Asencio, Miguel A Hernán. Systematic review and meta-analysis of randomized trials of hydroxychloroquine for the prevention of COVID-19.

medRxiv 2020.09.29.20203869; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.29.20203869>

98 Hu, B., Guo, H., Zhou, P. *et al*. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* **19**, 141–154 (2021).

<https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>

99 David C. Fajgenbaum, M.D., and Carl H. June, M.D. Cytokine Storm. *N Engl J Med* 2020;383:2255-73. DOI: 10.1056/NEJMra2026131

100 Otavio T Ranzani, Leonardo S L Bastos, João Gabriel M Gelli, Janaina F Marchesi, Fernanda Baião, Silvio Hamacher, Fernando A Bozza. Characterisation of the first 250000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil:

a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med* 2021 Published Online January 15, 2021 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30560-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30560-9).

101 Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2019722.

102 Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19
Jean-Claude Tardif, Nadia Bouabdallaoui, Philippe L. L'Allier, Daniel Gaudet, Binita Shah, Michael H. Pillinger, Jose Lopez-Sendon, Protasio da Luz, Lucie Verret, Sylvia Audet, Jocelyn Dupuis, André Denault, Martin Pelletier, Philippe A. Tessier, Sarah Samson, Denis Fortin, Jean-Daniel Tardif, David Busseuil, Elisabeth Goulet, Chantal Lacoste, Anick Dubois, Avni Y. Joshi, David D. Waters, Priscilla Hsue, Norman E. Lepor, Frédéric Lesage, Nicolas Sainturet, Eve Roy-Clavel, Zohar Bassevitch, Andreas Orfanos, Jean C. Grégoire, Lambert Busque, Christian Lavallée, Pierre-Olivier Héту, Jean-Sébastien Paquette, Sylvie Levesque, Mariève Cossette, Anna Nozza, Malorie Chabot-Blanchet, Marie-Pierre Dubé, Marie-Claude Guertin, Guy Boivin, for the COLCORONA Investigators. medRxiv 2021.01.26.21250494;

103 The ECLA PHRI COLCOVID Trial.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328480>.

104 Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013136.

105 Maria IF Lopes, Letícia P Bonjorno, Marcela C Giannini, Natália B Amaral, Maíra N Benatti, Uebe C Rezek, Laerte L Emrich Filho, Betânia AA

Sousa, Sérgio CL Almeida, Rodrigo Luppino-Assad, Flávio P Veras, Ayda Schneider, Tamara S Rodrigues, Luiz OS Leiria, Larissa D Cunha, José C Alves-Filho, Thiago M Cunha, Eurico Arruda, Carlos H Miranda, Antonio Pazin-Filho, Maria A Martins, Marcos C Borges, Benedito AL Fonseca, Valdes R Bollela, Cristina M Del-Ben, Fernando Q Cunha, Dario S Zamboni, Rodrigo C Santana, Fernando C Vilar, Paulo Louzada-Junior, Renê DR Oliveira. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. medRxiv 2020.08.06.20169573; doi.org/10.1101/2020.08.06.20169573.

106 Farhad Salehzadeh, Farhad Pourfarzi, Sobhan Ataei et al. The Impact of Colchicine on The COVID-19 Patients; A Clinical Trial Study, 21 September 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-69374/v1>].

107 Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, Airó P, Richini D, Miclini M, Bertasi V, Bianchi M, Bottone D, Civelli P, Cotelli MS, Damiolini E, Galbassini G, Gatta D, Ghirardelli ML, Magri R, Malamani P, Mendeni M, Molinari S, Morotti A, Salada L, Turla M, Vender A, Tincani A, Brucato A, Franceschini F, Furloni R, Andreoli L. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2020 Oct;79(10):1286-1289. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217712. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32732245; PMCID: PMC7509521.

108 Brunetti L, Diawara O, Tsai A, Firestein BL, Nahass RG, Poiani G, Schlesinger N. Colchicine to Weather the Cytokine Storm in Hospitalized

Patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2020 Sep 14;9(9):2961. doi: 10.3390/jcm9092961. PMID: 32937800; PMCID: PMC7565543.

109 Ou T, Mou H, Zhang L, Ojha A, Choe H, Farzan M (2021) Hydroxychloroquine-mediated inhibition of SARS-CoV-2 entry is attenuated by TMPRSS2. *PLoS Pathog* 17(1): e1009212. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009212>.

110 Wilfredo F. Garcia-Beltran et al. COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival. *Cell.* Vol.184, Issue 2, P476-488.E11. December 15, 2020.

111 EVIDENCE-BASED MEDICINE WORKING GROUP, 1992. Evidence-based medicine: A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*, 268: 2420-2425.

112 Sackett David L, Rosenberg William M C, Gray J A Muir, Haynes R Brian, Richardson W Scott. Evidence based medicine: what it is and what it isn't *BMJ* 1996; 312 :71

113 Agoritsas T, Merglen A, Heen AF, et al. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open* 2017;7:e018593. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018593.

114 Abdur Rahman Khan, Sobia Khan, Valerie Zimmerman, Larry M. Baddour, Imad M. Tleyjeh, Quality and Strength of Evidence of the Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 51, Issue 10, 15 November 2010, Pages 1147–1156,

115 Adam S. Barnett, MD; William R. Lewis, MD; Michael E. Field, MD; Gregg C. Fonarow, MD; Bernard J. Gersh, MB, ChB, DPhil; Richard L. Page, MD; Hugh Calkins, MD; Benjamin A. Steinberg, MD; Eric D. Peterson, MD;

Jonathan P. Piccini, MD, MHS. Quality of Evidence Underlying the American Heart Association/American College of Cardiology/Heart Rhythm. Society Guidelines on the Management of Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2017;2(3):319-323

116 Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA.* 2009;301(8):831-841.

117 Meyer C, Bowers A, Wayant C, et al. Scientific evidence underlying the American College of Gastroenterology's clinical practice guidelines. *PLoS One.* 2018;13(10):e0204720.

118 Duarte-García A, Zamore R, Wong JB. The evidence basis for the American College of Rheumatology practice guidelines. *JAMA Intern Med.* 2018;178(1):146-148

119 Lee DH, Vielemeyer O. Analysis of overall level of evidence behind Infectious Diseases Society of America practice guidelines. *Arch Intern Med.* 2011;171(1):18-22.

120 Poonacha TK, Go RS. Level of scientific evidence underlying recommendations arising from the National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):186-191.

121 Wright JD, Pawar N, Gonzalez JS, et al. Scientific evidence underlying the American College of Obstetricians and Gynecologists' practice bulletins. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):505-512.

122 Koh C, Zhao X, Samala N, Sakiani S, Liang TJ, Talwalkar JA. AASLD clinical practice guidelines: a critical review of scientific

evidence and evolving recommendations. *Hepatology*. 2013;58(6):2142-2152.

123 Feuerstein JD, Akbari M, Gifford AE, et al. Systematic review: the quality of the scientific evidence and conflicts of interest in international inflammatory bowel disease practice guidelines. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(10):937-946

124 Feuerstein JD, Akbari M, Gifford AE, et al. Systematic analysis underlying the quality of the scientific evidence and conflicts of interest in interventional medicine subspecialty guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(1):16-24

6. ANEXOS

I - Avaliação ponderada dos estudos negativos ou neutros sobre cloroquina/hidroxicloroquina

Uma importante questão na tomada da decisão terapêutica é evitar a leitura seletiva de algumas evidências, ao invés de revisá-las como um todo. Isto pode ser devido à uma tendência natural ao chamado “viés de confirmação”, ou cherry picking, ou simplesmente pela publicação seletiva apenas de estudos que apontem para uma direção (ver viés de publicação, na seção sobre a inclusão de estudos pre print). Para evitar tal questão, foram incluídos alguns estudos pivotais negativos sobre tratamento inicial, apontando quais falhas em sua metodologia impedem a confirmação da hipótese de nulidade (quando o tratamento inicial teria sua eficácia comprovadamente excluída). Cabe ressaltar que os estudos ditos “negativos”, são, em realidade, “neutros” em sua maioria, já que não encontraram “malefício” com a estratégia. Dessa forma, mesmo a inclusão dos mesmos, não violaria o princípio fundamental da “não maleficência”.

- 1) *Mitjà O et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2020 Jul 16:ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009. Epub ahead of print. PMID: 32674126; PMCID: PMC7454406.*

Potenciais problemas- estudo com falta de mascaramento por placebo que abrangeu pacientes de menor risco e doença leve, onde nenhum dos dois

grupos (experimental e controle) provavelmente evoluísse para doença grave ou para complicações crônicas com um seguimento curto. Grupos de intervenção e controle não apresentaram igualdade de composição, diferindo de formas que tendem a ofuscar eventuais efeitos positivos do tratamento (pacientes da intervenção eram mais frequentemente do sexo feminino e menos propensos a histórico de exposição doméstica ou a serem trabalhadores de saúde).

A carga viral foi aferida por meio de quantidades desiguais de tecidos e sem confirmação de viabilidade em cultivos celulares. Houve um erro de cálculo quanto às hospitalizações o qual, quando corrigido, aponta tendência de redução em função do tratamento. Houve diferença favorável ao tratamento em termos da redução de sintomas, mas isso não foi publicado.

- 2) *Cavalcanti AB et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. New England Journal of Medicine, 2020, 383(21), 2041-2052. DOI: 10.1056/NEJMoa2019014.*

Apesar da menção a casos "leves a moderados", trata-se de estudo com pacientes em estágio avançado e até hospitalizados, com tempo desde o início dos sintomas variando de 02 a 14 dias, havendo ainda inclusão de pacientes com hipóxia em VNI e em vias de intubação. Uso de doses acima do recomendado, produzindo, por tautologia experimental, uma elevação artificial da incidência de efeitos adversos. Trata-se de um dos estudos mais problemáticos publicados até hoje, que, apesar de já ter se retratado com 17 correções, continua com uma série de graves erros além dos já apontados:

a) Os pacientes do grupo controle tomaram medicamentos de teste antes (9,3% de hidroxicloroquina; 36,1% de azitromicina) e após (7,2% de hidroxicloroquina; 12% de azitromicina, pelo menos uma dose em 7 dias) da randomização, e como não sabemos quantos deles tomaram hidroxicloroquina e / ou azitromicina antes e depois da randomização, os pacientes de controle que tomaram medicamentos de teste durante o curso da doença podem variar de 36,1% (controles que tomaram azitromicina antes da randomização) a $9,3 + 36,1 + 7,2 + 12 = 64,6\%$ (considerando que diferentes pacientes tomaram hidroxicloroquina ou azitromicina antes ou após a randomização).

Uma proporção tão alta quanto esta de pacientes no grupo de controle tomando medicamentos de teste é inaceitável em um ensaio clínico. Além disso, o fato de pacientes hospitalizados randomizados para o grupo controle terem feito uso de medicamentos de teste durante o ensaio levanta dúvidas sobre a capacidade dos pesquisadores de realizar o referido ensaio clínico: o medicamento foi prescrito por médicos que desconheciam o ensaio clínico ou foi contrabandeado no quarto do paciente e confessado pelos pacientes aos pesquisadores ao serem questionados?

b) A randomização foi realizada em blocos de 6 entre 55 instituições [entender melhor como é essa randomização em bloco de 6: <https://www.youtube.com/watch?v=2QPILo4zVQY>]. Essas instituições diferem muito no padrão de atendimento, desde hospitais públicos com recursos limitados (CEPON, Hospital Florianópolis) e instituições filantrópicas (Casa de Caridade de Carangola) até hospitais caros classificados em 1º e 2º na América Latina, como o Hospital Albert Einstein e Hospital Sírio Libanês. A discrepância

no padrão de atendimento apresenta um alto nível de ruído nas comparações. Ainda assim, 9 instituições contribuíram com apenas 1 paciente, levantando dúvidas sobre os critérios utilizados para o recrutamento de pacientes e instituições conveniadas.

c) O ensaio foi aberto e, como consequência, os médicos administraram significativamente mais outros tratamentos ao grupo de controle, como pode ser visto na tabela S6 ("nenhum outro antiviral, antibiótico ou corticosteróide", hidroxiclороquina + azitromicina, 19,2%; controle, 10,4%, bicaudal $p = 0,02$). Essa assimetria equivale à perda dos benefícios da randomização, uma vez que os grupos foram tratados de forma diferente pelos médicos.

d) Os critérios de inclusão / exclusão não selecionaram adequadamente a doença leve / moderada: apesar da mediana de 7 dias após o início dos sintomas, todos os pacientes foram hospitalizados (em um momento durante as pandemias em que os critérios de hospitalização eram mais graves devido a um número esmagador de casos); 13,8% foram recrutados na UTI (tabela 1); 41,8% estavam recebendo oxigênio suplementar (tabela 1); 54,96% PCR + estavam recebendo Ceftriaxona (tabela S3, um medicamento que não é administrado em casos leves; 53,98% se considerarmos tanto PCR + quanto PCR-, tabela S4).

e) O número de perda de pacientes no seguimento (follow up) foi de zero, o que soa inverossímil mesmo ao melhor dos estudos, colocando sob suspeição que, em um ensaio aberto, possa ter havido seleção de pacientes.

- 3) **Geleris J et al. *Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19.* N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2411-2418. doi: 10.1056/NEJMoa2012410. Epub 2020 May 7. PMID: 32379955; PMCID: PMC7224609.**

Estudo observacional com pacientes já hospitalizados e apresentando ainda viés de seleção desfavorável ao braço da intervenção, particularmente pacientes mais graves e hipoxêmicos. Ainda assim, houve redução dos desfechos de intubação ou morte de 32.3% para 14.9%, com significado estatístico, mas isso foi eliminado por múltiplas ponderações e ajustes posteriores envolvendo uma dúzia de variáveis adicionais.

- 4) **Borba MGS et al. *Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial.* JAMA Netw Open. 2020 Apr 24;3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857. PMID: 32330277.**

Estudo com doses várias vezes acima do recomendado e impossíveis de se justificar, produzindo, por tautologia experimental, elevada quantidade de óbitos no braço de dose mais alta. Todos os cinco cardiopatas na investigação foram alocados para o braço de intervenção com dose alta, um evento cuja baixa probabilidade de ocorrer ao acaso (3.1%) sugere ter havido problema na randomização, elevando ainda mais a quantidade de mortes.

- 5) **Rosenberg ES et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA. 2020 Jun 23;323(24):2493-2502. doi: 10.1001/jama.2020.8630. PMID: 32392282; PMCID: PMC7215635.**

Estudo retrospectivo comparando grupos desiguais em relação a sociodemografia e estado de saúde, com viés de seleção em desfavor dos braços de intervenção com HCQ em termos de sexo, idade, obesidade, doença pulmonar crônica, diabetes, doença cardiovascular, saturação de oxigênio, febre, creatinina, AST e achados torácicos anormais.

- 6) **Mahévas et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. BMJ. 2020 May 14;369:m1844. doi: 10.1136/bmj.m1844. Erratum in: BMJ. 2020 Jun 18;369:m2328. PMID: 32409486; PMCID: PMC7221472.**

Estudo retrospectivo pequeno somente com pacientes graves necessitando oxigênio (mas não terapia intensiva), com viés de seleção em desfavor do braço de intervenção em relação a doença respiratória crônica, insuficiência renal crônica e, marginalmente, insuficiência cardíaca crônica.

- 7) Tang W et al. **Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial.** *BMJ.* 2020 May 14;369:m1849. doi: 10.1136/bmj.m1849. PMID: 32409561; PMCID: PMC7221473.

Estudo clínico prospectivo controlado pequeno que, apesar da menção a casos "leves a moderados", envolveu principalmente pacientes com doença adiantada, tendo a randomização ocorrido, em média, apenas no 16º dias após os sintomas. Além disso, foram usadas doses bastante acima do recomendado.

- 8) Mehra MR et al. **Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis.** *Lancet.* 2020 Jun 13;395(10240):1820. doi: 10.1016/S01406736(20)31324-6. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32511943; PMCID: PMC7274621.

Estudo observacional de casos graves com viés de seleção no braço experimental, sendo retirado de publicação após 12 dias devido a inconsistências, vagezas e falta de transparência nos dados.

- 9) Boulware DR et al. **A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):517-525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32492293; PMCID: PMC7289276.

Estudo prospectivo de profilaxia pós exposição com diversos problemas metodológicos, incluindo apenas 10% de pacientes com diagnóstico via RTPCR, placebo não cego com um agente de conhecida ação antiviral e apenas

44% dos participantes com efetivo contato com pessoas positivas no RT-PCR. No subgrupo dos que efetivamente tiveram contato com pessoas RT-PCR +, houve efeito protetor (mas esse achado não foi revelado pelo autor na publicação original). Além disso, quando a análise é feita com base no momento da instituição da profilaxia após a exposição, principal variável determinante de sucesso em profilaxias com antivirais, encontrou-se benefício ainda maior, fortalecendo a plausibilidade de ação protetora⁹².

10) Skipper CP et al. **Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial**. Ann Intern Med. 2020 Oct 20;173(8):623-631. doi: 10.7326/M20-4207. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32673060; PMCID: PMC7384270.

Estudo prospectivo, duplo cego, randomizado onde 42% dos participantes não foram sujeitos a RT-PCR, houve uma quantidade insuficiente de casos de internação a serem avaliados (n=14), cerca de 23% dos pacientes não aderiram ao tratamento, o placebo foi um agente com propriedades antivirais conhecidas e não houve relatos de eventos adversos. Na análise dos pacientes que verdadeiramente tomaram ao menos 75% da dose do estudo, houve

benefício no desfecho clínico. Este dado foi apresentado apenas como tabela em anexo.

11) Furtado, R. et al. **Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial.** Lancet. Vol. 396, ISSUE 10256, P959-967, OCTOBER 03, 2020

Pequeno ECR comparando a adição de Azitromicina para pacientes em estágio muito avançado de doença, em ventilação ou oxigênio. Nenhuma diferença significativa foi encontrada, com OR 1,36 e $p = 0,11$. Um resultado notável é que, mesmo dentro dessa população em estágio extremamente avançado de doença, os dados sugerem maior eficácia com a adição de Azitromicina para pacientes com uso prévio de Azitromicina e HCQ, com OR 0,71, $p = 0,28$. Os pacientes receberam um total de 8g de HCQ em 10 dias, muito acima do recomendável, aproximando-se dos altos níveis usados no estudo RECOVERY (9,2g em 10 dias), mostrando significativamente mais eventos adversos do que estudos típicos. 40% de mortalidade no braço de estudo. Como todos os pacientes estavam em HCQ, este estudo não fornece informações sobre a eficácia do HCQ.

II - Avaliação ponderada de estudos envolvendo outras drogas propostas para o tratamento da COVID-19:

a) Tocilizumabe:

Trata-se de um fármaco bloqueador do receptor da interleucina 6, cuja proposta seria impedir a cascata inflamatória e a tempestade de citocinas que resulta na Síndrome Respiratória Aguda Grave. Medicamento usado em doenças reumatológicas com efeito anti-inflamatório, porém tem apresentado resultado ineficiente para o tratamento de casos hospitalizados e/ou graves de COVID-19, com pelo menos três grandes ECT demonstrando ausência de benefício com essa intervenção, mas um ECT, o REMAP-CAP, em resultados preliminares mostrou algum benefício no grupo de pacientes graves (que necessitam de ventilação mecânica ou suporte cardiovascular) que iniciam tratamento com menos de 24h de internação em UTI (redução de risco de mortalidade de 36% para 28%). A própria fabricante, em seu ECT (COVACTA) retirou a recomendação de seu uso para a COVID-19 (<https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>, acessado em 18 de fevereiro de 2021). Não recomendamos a adoção desse tratamento como rotina, exceto em casos clínicos selecionados, de acordo com a autonomia médica, até novos estudos elucidarem mais o papel dessa droga.

Referências:

- 1** Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333-2344..
- 2** Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):32-40.

- 3 Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):41-51.
- 4 Veiga, V. et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021; 372 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n84> (Published 20 January 2021).
- 5 Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv.* 2020.
- 6 Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2020.
- 7 The REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19—preliminary report. *medRxiv.* 2021.
- 8 Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):24-31.

b) Remdesivir:

Trata-se de fármaco antiviral que tem o objetivo teórico de inibir a polimerase viral e, com isso, impedir a replicação do vírus SARSCov-2. Foi uma das primeiras drogas a serem testadas e estudadas no combate ao COVID-19, porém todos os ECTs e estudos observacionais importantes não mostraram benefício significativo com o uso dessa droga, sendo que a própria OMS, após o resultado do seu ECT Solidarity, recomendou a descontinuidade do uso dessa medicação para COVID-19 (<https://www.paho.org/pt/noticias/19-11-2020-grupo-desenvolvimento->

diretrizes-da-oms-desaconselha-uso-remdesivir-para-covid, acessado pela última vez em 15 de fevereiro de 2021). O ACTT-2 estudou Remdesivir com Baricitinibe, um inibidor de JAK - Janus Kinase - 1 e 2 versus Remdesivir monoterapia, e achou discretíssima melhora da combinação de drogas (01 dia a menos de internação no geral, 08 dias no subgrupo que ficou sob alta pressão de oxigênio, com IC limítrofe), mas como interpretar um ensaio de um medicamento mais Remdesivir versus Remdesivir sozinho quando você não sabe se Remdesivir funciona? Portanto a nossa recomendação é a de não usar essa droga no tratamento da COVID-19, respeitada a autonomia médica em casos justificados.

Referências:

- 1 Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—final report. *N Engl J Med.* 2020.
- 2 Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-1578.
- 3 WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med.* 2020.
- 4 Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048-1057.
- 5 Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020.

- 6 Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271.
- 7 Najeeb Ullah, Khurshid A Khan, Javeid Iqbal , Bilal Bin Younis , Muhammad Asim Rana , Mohsin Asif , Aijaz Zeeshan Khan Chachar , Falak Shan. Efficacy of Remdesivir in Covid-19 Patients; Multicenter Study in Lahore. *International Journal of Sciences.* Nov 2020. DOI: 10.18483/ijSci.2417; Online ISSN: 2305-3925; Print ISSN: 2410-4477.
- 8 Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020.
- 9 Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, et al. Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020.
- 10 Andre C. Kalil, M.D., M.P.H., Thomas F. Patterson, M.D., Aneesh K. Mehta, M.D., Kay M. Tomashek, M.D., M.P.H., Cameron R. Wolfe, M.B., B.S., M.P.H., Varduhi Ghazaryan, M.D., Vincent C. Marconi, M.D., Guillermo M. Ruiz-Palacios, M.D., Lanny Hsieh, M.D., Susan Kline, M.D., Victor Tapson, M.D., Nicole M. Iovine, M.D., Ph.D., for the ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *NEJM* December 11, 2020, and updated on January 5, 2021, at [NEJM.org](https://www.nejm.org). DOI: 10.1056/NEJMoa2031994.

c) Plasma Convalescente:

O plasma de doadores que se recuperaram de COVID-19 poderia conter anticorpos contra a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) que poderiam ajudar a suprimir o vírus e modificar a resposta inflamatória. Essa

é a base do uso dessa terapia. Porém, apesar de alguns estudos menores promissores, vários ECTs derrubaram a tese, demonstrando a total ineficácia dessa terapêutica. Além disso, existe o risco desse tratamento causar imunossupressão de longo prazo e até mesmo induzir mutações no SARS-CoV-2. Em virtude disso, recomendamos fortemente o não-uso de plasma convalescente no tratamento do COVID-19 de forma clínica e a suspensão da prática de coleta de plasma convalescente por hemocentros, exceto no campo da pesquisa experimental, nos termos da Resolução CFM 1982/2012, em locais com estrutura para contenção biológica microbiana com isolamento N95.

Referências:

- 1 Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, et al. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: an open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020;371:m3939 doi: 10.1136/bmj.m3939
- 2 Wang X, Guo X, Xin Q, et al. Neutralizing antibodies responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 inpatients and convalescent patients. *Clin Infect Dis*. 2020.
- 3 Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020;Preprint.
- 4 Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020.
- 5 Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. *medRxiv*. 2020.

- 6 Liu STH, Lin HM, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. Nat Med. 2020.
- 7 Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. Cell 2020; 183: 1901-1912.e9.
- 8 Bazykin GA, Stanevich O, Danilenko D, Fadeev A, Komissarova K, Ivanova A, Sergeeva M, Safina K, Nabieva E, Klink G, Garushyants S, Zabutova J, Kholodnaia A, Skorokhod I, Ryabchikova VV, Komissarov A, Lioznov D. Emergence of Y453F and Δ 69-70HV mutations in a lymphoma patient with long-term COVID-19. Virological.org in: <https://virological.org/t/emergence-of-y453f-and-69-70hv-mutations-in-a-lymphoma-patient-with-long-term-covid-19/580/1>

d) Anticorpo monoclonal:

São anticorpos produzidos artificialmente por bioengenharia para bloquear a ação do SARSCov2. O LY-CoV555 (Bamlanivimab) e o LY-CoV016 (Etesevimab) são dois anticorpos neutralizantes do SARS-CoV-2 que se ligam a regiões complementares da proteína spike do SARS-CoV-2. Os estudos estão investigando seu uso em monoterapia e em combinação. O REGN-COV2 é um "coquetel de anticorpos" artificial projetado para produzir resistência ao coronavírus SARS-CoV-2. Consiste em uma mistura de dois anticorpos monoclonais. A combinação de anticorpos tem como objetivo evitar o escape mutacional. Até agora, os ECTs dessas drogas fracassaram em mostrar resultados favoráveis em pacientes internados e/ou graves, porém quando administrados precocemente, parecem ter alguma eficácia. Um estudo

demonstrou significativa redução da carga viral quando o Bamlanivimab foi administrado conjuntamente com o Etesevimab inicialmente nos primeiros 10 dias de sintomas de doença, porém precisa de estudos mais robustos e complementares. Nossa recomendação é que essa droga não tem indicação para uso tardio, hospitalar, porém tem potencial para uso inicial, em pacientes de alto risco, com potencial de piora clínica, devendo ser prescrita de acordo com o caso clínico e respeitando a autonomia médica. Quando houver a indicação, deverá ser prescrita a combinação de Bamlanivimab 700 mg +Etesevimab 1.400 mg, de acordo com as recomendações do FDA americano, seguindo o ECT BLAZE-1 (Chen P et al, NEJM).

Referências:

- 1** ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, et al. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID-19. *N Eng J Med*, December 22, 2020.
- 2** Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med*, December 18, 2020.
- 3** Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(7):632–644. doi:10.1001/jama.2021.0202
- 4** Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Trends Immunol*. 2020;41(5):355-359.
- 5** Wang Y, Zhang L, Sang L, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5235-5244.

- 6 Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*. 2020;584(7819):115-119.
- 7 Wang C, Li W, Drabek D, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020;11(1):2251.
- 8 Cao Y, Su B, Guo X, et al. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. *Cell*. 2020;182(1):73-84 e16.
- 9 Zost SJ, Gilchuk P, Chen RE, et al. Rapid isolation and profiling of a diverse panel of human monoclonal antibodies targeting the SARS-CoV-2 spike protein. *Nat Med*. 2020;26(9):1422-1427.
- 10 Hansen J, Baum A, Pascal KE, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science*. 2020;369(6506):1010-1014.
- 11 Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020.

e) Lopinavir/Ritonavir:

Fármaco antiviral, inibidor de protease, usado no início da pandemia como tentativa de ataque à replicação viral, está proscrito para uso da COVID-19, todos os estudos grandes e representativos demonstraram a ineficácia dessa terapêutica. Recomendamos o não uso dessa terapêutica, respeitada a autonomia médica.

Referências:

- 1 Marzolini C, Stader F, Stoeckle M, et al. Effect of systemic inflammatory response to SARS-CoV-2 on lopinavir and hydroxychloroquine plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(9).
- 2 Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. Pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med.* 2020.
- 3 Group RC. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020.
- 4 WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med.* 2020.
- 5 Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-1799.
- 6 Chen J, Xia L, Liu L, et al. Antiviral activity and safety of darunavir/cobicistat for the treatment of COVID-19. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(7):ofaa241.
- 7 Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, Phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395(10238):1695-1704.

III – Mensagem Final

É importante observar que os esforços de pesquisa continuam, tanto nacionalmente quanto internacionalmente, com novos resultados sendo publicados a cada semana. Tais achados adicionais devem ser periodicamente somados ao corpus do presente documento para se ter uma visão continuamente atualizada. Esses achados foram um conjunto de evidências científicas, que vão desde a mais pobre e fraca (opinião de experts e de sociedades médicas ou científicas) até a mais rica e forte (ECR duplo cego multicêntrico, Revisão Sistemática da Literatura com ECR). Essa miríade de forças de graus de recomendação e de níveis de evidências formam uma pirâmide, conhecida como pirâmide de evidências de Oxford, onde se estratificam cada uma delas. Todas são evidências científicas, não havendo o monopólio da ciência por apenas um tipo de evidência ou um tipo de estudo.

Vale ressaltar que, no atual estado da arte da abordagem inicial do doente com COVID-19, o arcabouço de evidências em prol da existência de substanciais benefícios de se iniciar o tratamento em até cinco dias após o início dos sintomas é muito mais abundante e de melhor qualidade do que essa ou aquela que indica efeitos nulos e/ou prejudiciais, não sendo possível anular todas as evidências favoráveis apenas com um ou outro estudo, devendo haver a análise ponderada de todas as evidências científicas levantadas desde o início da pandemia do novo coronavírus para ocorrer mudanças nas conclusões ora apresentadas.

IV - Participação e Declaração de Conflito de Interesses:

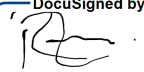
Ricardo Ariel Zimmerman, Bruno Campello de Souza, Rute Alves Pereira e Costa e Francisco Eduardo Cardoso Alves declaram não ter conflito de interesses sobre a

matéria desta nota técnica e não terem recebido, sob nenhum título, qualquer vantagem ou remuneração por parte do Ministério Público Federal, bem como de nenhum fabricante dos fármacos citados nesta Nota Técnica.

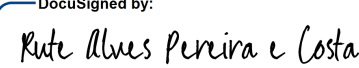
- Organização da Parte Clínica, Diagnóstica e Terapêutica e Análise Técnica de Estudos – Ricardo Ariel Zimerman e Francisco Eduardo Cardoso Alves.
- Organização da Parte Bioestatística, Técnica Laboratorial, Análise Técnica de Desenhos de Estudos Científicos e Hierarquia de Evidências – Bruno Campello de Souza e Rute Alves Pereira e Costa.

São Paulo, Campinas, Recife e Porto Alegre – Fevereiro de 2021.


SUBSCREVEM ESTA NOTA TÉCNICA

DocuSigned by:

0F2ADB4B10544F0...


Ricardo Ariel Zimerman

DocuSigned by:

8E479BEBE11246D...

Rute Alves Pereira e Costa

DocuSigned by:

0BD11EA217F7484...

Bruno Campello de Souza

DocuSigned by:

2A6E1FC3CEEB450...

Francisco Eduardo Cardoso Alves