



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM
SAÚDE

PALLOMA SOBRINHO DE SOUZA

INTERVENÇÕES MEDICAMENTOSAS NA ELIMINAÇÃO VIRAL DO
SARS-CoV-2: Revisão sistemática

RIO DE JANEIRO

2022

PALLOMA SOBRINHO DE SOUZA

INTERVENÇÕES MEDICAMENTOSAS NA ELIMINAÇÃO VIRAL DO
SARS-CoV-2: Revisão sistemática

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), ao Programa de Pós-Graduação do Instituto Nacional de Cardiologia, Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto da Silva Magliano

RIO DE JANEIRO

2022

S729i Souza, Palloma Sobrinho de

Intervenções medicamentosas na eliminação viral do Sars-coV-2: Revisão Sistemática / Palloma Sobrinho de Souza.
– Rio de Janeiro, 2022.

93 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. SARS-CoV-2. 2. Covid-19. 3. Terapia medicamentosa. 4. Revisão Sistemática 5. Depuração viral
I. Título.

PALLOMA SOBRINHO DE SOUZA

INTERVENÇÕES MEDICAMENTOSAS NA ELIMINAÇÃO VIRAL DO

SARS-CoV-2: Revisão sistemática

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), ao Programa de Pós-Graduação do Instituto Nacional de Cardiologia, Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

Aprovada em:

Banca examinadora:

Prof. Dr. Carlos Alberto da Silva Magliano
Orientador
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^a. Dr^a. Marisa da Silva Santos
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Dr^a. Adriana Pinto de Freitas
Membro externo
Hospital Municipal Souza Aguiar

Prof. Dr. Arn Migowski Rocha dos Santos
Membro interno (suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^a. Dr^a. Milene Rangel da Costa
Membro externo (suplente)
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Ao meu filho, Gabriel. A sua chegada durante o curso e a sua ausência ao meu lado, necessária nos momentos finais, foram fatores determinantes para conclusão desse projeto.

Aos meus pais e ao meu marido.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer meu orientador, Dr. Carlos, por toda a presteza em me orientar a cada passo, foi um privilégio ter a sua contribuição, trazendo maior objetividade e qualidade ao meu trabalho. Agradeço aos membros da banca, Dra. Marisa, Dr. Bernardo, Dra. Adriana, aos membros suplentes, Dr. Arn e Dra. Milene e a revisora Me. Karla pela imensa ajuda e celeridade dedicada.

Meu maior agradecimento é destinado a minha mãe, Rogéria, sem o seu apoio eu não conseguiria. Obrigada por cuidar do meu filho de forma tão incrível a ponto de me tranquilizar quanto a minha ausência, e assim, me proporcionar concentração, principalmente na reta final de conclusão. Agradeço ao meu marido, Eduardo e a minha sogra, Maria, por toda ajuda envolvida.

Gostaria de agradecer a todos os professores do curso, por compartilhar conhecimentos enriquecedores, às bibliotecárias pela contribuição na pesquisa e aos colegas de turma, pelo apoio, amizade e cumplicidade.

“Sempre parece impossível até que seja feito”

Nelson Mandela

RESUMO

Introdução: A presença de ácidos nucleicos SARS-CoV-2 no trato respiratório indica um paciente que pode evoluir para um quadro grave, com capacidade infectante para covid-19 que precisa de isolamento, mesmo que este se encontre assintomático. Pacientes com alta carga viral no trato respiratório superior exibem a tendência de maior tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) e maior tempo de intubação em comparação com pacientes com baixa carga viral. Há maior probabilidade de intubação e morte no hospital em pacientes com alta carga viral quando comparados com pacientes com carga viral moderada ou baixa. Diversas classes de medicamentos estão sendo atualmente avaliadas como opções para potencial tratamento da covid-19. Compreender sobre a presença de uma alta carga viral pode fornecer ferramentas no manejo da doença, tendo em vista sua contribuição para a gravidade da doença. **Objetivo:** Revisar e descrever o efeito dos tratamentos medicamentosos para a covid-19 com relação ao tempo de eliminação viral. **Métodos:** Foi conduzida uma revisão sistemática em busca de evidências científicas contendo ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliassem a eliminação viral nas bases de dados Medline via PubMed, Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE. Foram incluídos ECRs que envolviam qualquer intervenção farmacológica em participantes com diagnóstico confirmado da covid-19 por meio de swab nasofaríngeo que usasse reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR) para identificar o RNA viral. As publicações foram analisadas por dois revisores independentes, que extraíram dados sobre o tempo de eliminação viral. A qualidade dos estudos selecionados foi avaliada por meio da ferramenta de risco de viés Cochrane para estudos randomizados (RoB 2). **Resultados:** Treze estudos foram incluídos, avaliando quatorze intervenções. Pode-se observar resultados estatisticamente significativos em sete ECRs, demonstrando que a intervenção reduz a carga viral mais rapidamente que o controle. Um ECR foi julgado como baixo risco de viés, três ECRs foram considerados com alguma preocupação de risco de viés e nove ECRs foram considerados de alto risco de viés. **Conclusão:** As evidências atuais sugerem haver uma redução estatisticamente significativa do tempo da eliminação viral com o uso do tratamento ayurvédico indiano (alto risco de viés), ivermectina (alto risco de viés), combinação tripla de interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir e ribavirina

(alto risco de viés), novaferon (risco de viés com algumas preocupações), sofosbuvir + daclatasvir (risco de viés com algumas preocupações) e novo interferon supercomposto recombinante geneticamente modificado (rSIFN-co), único ensaio com baixo risco de viés.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; covid-19; Terapia medicamentosa; revisão sistemática; depuração viral

ABSTRACT

Introduction: The presence of SARS-CoV-2 nucleic acids in the respiratory tract indicates a patient who can progress to a serious condition, with an infectious capacity for covid-19 that needs isolation, even if he is asymptomatic. Patients with a high viral load in the upper respiratory tract tend to have a longer intensive care unit (ICU) stay and longer intubation time compared to patients with a low viral load. Patients with a high viral load are more likely to be intubated and die in hospital compared to patients with a moderate or low viral load. Several classes of drugs are currently being evaluated as options for potential treatment of Covid-19. Understanding the presence of a high viral load can provide tools in the management of the disease, in view of its contribution to the severity of the disease. **Objective:** To review and describe the effect of drug treatments for covid-19 in relation to viral clearance time. **Methods:** A systematic review was conducted in search of scientific evidence containing randomized clinical trials (RCTs) that evaluated viral clearance in Medline via PubMed, Latin American Literature in Health Sciences (LILACS) and EMBASE databases. RCTs that involved any pharmacological intervention in participants with a confirmed diagnosis of COVID-19 through a nasopharyngeal swab that used reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) to identify viral RNA were included. Publications were analyzed by two independent reviewers, who extracted data on viral clearance time. The quality of selected studies was assessed using the Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2). **Results:** Thirteen studies were included, evaluating fourteen interventions. Statistically significant results can be observed in seven RCTs, demonstrating that the intervention reduces viral load faster than the control. One RCT was judged as low risk of bias, three RCTs were considered to have some risk of bias concern, and nine RCTs were considered to be at high risk of bias. **Conclusion:** Current evidence suggests that there is a statistically significant reduction in viral clearance time with the use of Indian Ayurvedic treatment (high risk of bias), ivermectin (high risk of bias), triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir and ribavirin (high risk of bias), novaferon (risk of bias with some concerns), sofosbuvir + daclatasvir (risk of bias with some concerns), and new genetically modified recombinant supercomposite interferon (rSIFN-co), the only trial with low risk of bias.

Keywords: SARS-CoV-2; covid-19; drug Therapy; systematic review; viral clearance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1	Figura 1– Estrutura viral do SARS-CoV-2.....	16
2	Tabela 1 – Manifestações clínicas do SARS-CoV-2	20
3	Quadro 1 – Pergunta estruturada PICO	25
4	Quadro 2 – Estratégia de busca na base de dados	26
5	Figura 2 - Fluxograma de seleção dos estudos da revisão sistemática	31
6	Quadro 3 - Características dos estudos de eliminação viral da covid-19	33
7	Quadro 4 – Usos concomitantes de outros medicamentos informados em cada estudo.....	52
8	Figura 3 – Avaliação do risco de viés para os desfechos relacionados à eliminação Viral.....	58
9	Figura 4 – Sumário dos resultados para avaliação da qualidade da evidência	59

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
covid-19	Doença coronavírus 2019
SARS-CoV-2	Síndrome respiratória aguda por coronavírus 2
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa
qRT-PCR	Reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa em tempo real
OMS	Organização Mundial da Saúde
ECR	Ensaio clínico randomizado
UTI	Unidade de terapia intensiva
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ITT	Intenção de tratar

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	19
2.1 ASPECTOS CLÍNICOS DA COVID-19 E SUA ELIMINAÇÃO VIRAL	19
2.2 IMPORTÂNCIA DO ESTUDO	21
3 OBJETIVOS	24
3.1 OBJETIVO GERAL	24
4 METODOLOGIA	25
4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA	25
4.1.1 PERGUNTA DA PESQUISA	25
4.1.2 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA	25
4.1.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	28
4.1.4 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	28
4.1.4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	28
4.1.4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	28
4.1.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE	28
4.1.6 EXTRAÇÃO DE DADOS	28
5 QUESTÕES ÉTICAS	30
6 RESULTADOS	31
7 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	41
7.1 ANÁLISE DOS ESTUDOS	42
7.1.1 Fiorentino et al. (2021) ³⁷	42
7.1.2 Solanich et al. (2021) ³⁸	42

7.1.3 Devpura et al. (2021) ³⁹	43
7.1.4 Panda et al. (2021) ⁴⁰	44
7.1.5 Ulrich et al. (2020) ⁴¹	45
7.1.6 Wang et al. (2020) ⁴²	45
7.1.7 Okumus et al. (2021) ⁴³	46
7.1.8 Hung et al. (2021) ⁴⁴	47
7.1.9 Li et al. (2021) ⁴⁵	48
7.1.10 Zheng et al. (2020) ⁴⁶	49
7.1.11 Thakar et al. (2021) ⁴⁷	50
7.1.12 El-Bendary et al. (2021) ⁴⁸	50
7.1.13 Song et al. (2021) ⁴⁹	51
7.2 TRATAMENTOS CONCOMITANTES.....	51
7.3 IMPORTÂNCIA CLÍNICA.....	56
7.4 QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS	56
8 CONCLUSÃO	60
REFERÊNCIAS	61
APÊNDICES	66
APÊNDICE 1 – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS	66
APÊNDICE 2 – ARTIGOS COM TEXTOS COMPLETOS EXCLUÍDOS.....	83
ANEXOS	93
ANEXO A – GRÁFICO SISTEMA DE PONTUAÇÃO NEWS2.....	93

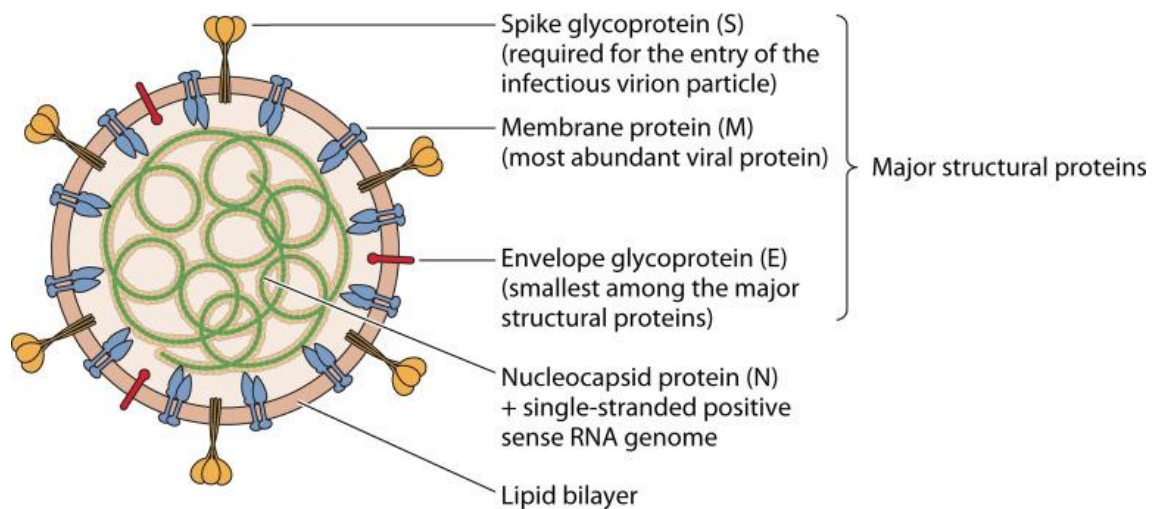
1. INTRODUÇÃO

O surto de uma doença emergente (covid-19), devido a um novo coronavírus, iniciou no final de dezembro de 2019 em Wuhan, na China, sendo posteriormente declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 12 de março de 2020 (1).

Em 13 de agosto de 2022, a pandemia contínua de infecções graves por síndrome respiratória aguda por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) levou a mais de 585.950.085 casos e 6.425.422 de mortes em todo o mundo (2).

Os coronavírus são vírus de RNA de sentido positivo e circundados por um envelope contendo o nucleocapsídeo viral. Esses vírus são capazes de codificar quatro proteínas estruturais principais: pico (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N), que são visualizadas na figura 1 (3).

Figura 1: Estrutura viral do SARS-CoV-2



Fonte: Dhama, 2020 (3)

A maioria dos pacientes desenvolvem infecções autolimitadas, cerca de 15% dos adultos desenvolvem pneumonia grave e 5% progridem de forma crítica, necessitando suporte ventilatório, frequentemente por várias semanas (4).

Cerca de 80% dos pacientes exibem sintomas leves e a taxa geral de letalidade gira em torno de 2,3%, entretanto, este percentual aumenta de acordo com a faixa etária, atingindo 8% dentre os pacientes com 70 a 79 anos e 14,8% naqueles com 80 anos ou mais (1).

Cerca de 5% dos pacientes com covid-19 necessitam de cuidados intensivos, incluindo ventilação mecânica, e pelo menos metade desses morrem dentro dos

hospitais, sobrecarregando especialmente as unidades de terapia intensiva dos sistemas de saúde de vários países (4,5).

As agências de saúde de todo o mundo têm monitorado a letalidade do SARS-CoV-2, revelando uma variação de 0,9% na Rússia a 18,3% na França (6).

Fatores como o alcance do pico da epidemia em cada país, casos de subnotificação e até mesmo ausência da definição padronizada de caso explicam a grande variação ainda observada da taxa de mortalidade entre os países (6).

A covid-19 chegou mais tarde na América Latina e o Brasil foi o primeiro país sul-americano a confirmar um caso da doença do Coronavírus 2019, registrado em fevereiro de 2020, no estado de São Paulo (7,8). Desde então, o país apresenta um cenário epidemiológico complexo, com 34.148.131 casos e 681.253 óbitos confirmados em 13 de agosto de 2022. O país apresentou marcantes diferenças regionais, visto que cada unidade federativa exibiu estágios diferentes da pandemia (8,9).

Em maio de 2020, os maiores valores de variação percentual média diária estavam nas regiões Nordeste e Norte, exatamente onde se encontram os menores índices de desenvolvimento humano, educação e a maior proporção de pobreza no Brasil (8).

A taxa de letalidade no Brasil era de 5,68% até abril de 2020, enquanto a Itália apresentou 11,90%, essa diferença é justificável por diversas condições como o tamanho da população idosa italiana, presença de comorbidades e questões relativas ao número de leitos nos sistemas de saúde (10).

Com a taxa de mortalidade padronizada por idade, os resultados nas capitais da Região Norte do Brasil ficaram expressivamente maiores. Manaus exibiu a mais alta taxa de mortalidade com 412,5/100 mil habitantes, e a mais baixa ficou em Florianópolis com 67,2/100 mil habitantes (11).

Na Europa, dentre os países que sofreram um padrão nítido de pandemia com duas ondas, a Bélgica foi o país com a taxa de mortalidade ajustada mais elevada (2204 / milhão, em 29/04/2021), seguida pelo Reino Unido (2119 / milhão) na mesma data (12).

A estratégia de política pública brasileira de realizar exame de reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR) para SARS-CoV-2 apenas em pacientes com sintomas mais graves pode ter influenciado na estimativa da mortalidade e número de casos graves quando comparado ao total de casos confirmados, dificultando a compreensão da prevalência e gravidade da doença no país (13).

Tendo em vista que o SARS-CoV-2 é um vírus novo na população humana, tanto o curso da doença quanto a duração da sua infecciosidade são importantes para o controle da pandemia (14).

O período de incubação do SARS-CoV-2 varia de dois a 14 dias (mediana de cinco dias), sendo a presença prolongada do vírus por mais de 16 dias, um determinante da gravidade da doença (15,16).

As informações relativas à duração da infecciosidade por meio dos resultados do teste da reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa em tempo real (qRT-PCR) ajudaram no desenvolvimento dos protocolos de saúde pública para quarentena, isolamento e rastreamento de contato (14).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ASPECTOS CLÍNICOS DA COVID-19 E SUA ELIMINAÇÃO VIRAL

O espectro da covid-19 é amplo, com casos leves, graves e críticos, incluindo infecção assintomática, doença leve do trato respiratório superior, pneumonia viral grave com insuficiência respiratória e até morte (17, 18).

Dados clínicos de pacientes infectados e internados em ambiente hospitalar mostram que idosos e pacientes de meia-idade, que apresentavam comorbidades como hipertensão e diabetes tiveram um pior prognóstico, indicando serem mais suscetíveis à insuficiência respiratória (3). Foi observada também correlação da obesidade e aumento dos níveis de marcadores inflamatórios no sangue com insuficiência respiratória (5). Entretanto, cabe destacar a gravidade potencial da doença, mesmo em adultos jovens sem comorbidades, o que caracteriza uma diferença importante entre covid-19 e pneumonia associada à influenza sazonal (19).

Com relação a transmissibilidade e gravidade da covid-19, utilizando a pneumonia associada à influenza como referência, estimativas de R_0 entre 1,4 e 6,49 vêm sendo apresentadas para covid-19, o que indicam uma transmissibilidade maior do que a da influenza sazonal e também do que a SARS-CoV. As primeiras comparações com a influenza sazonal mostraram uma taxa mais alta de necessidade de ventilação nos pacientes com covid-19. Os casos fatais entre os pacientes sem comorbidades também estão mais presentes nos diagnosticados com covid-19. (20).

O vírus é capaz de invadir o parênquima pulmonar e causar inflamação intersticial grave dos pulmões, que pode ser evidenciada pela opacidade em vidro fosco nos pulmões nas imagens de tomografia computadorizada (3).

Pacientes hospitalizados podem evoluir não só com insuficiência respiratória, mas também com sangramento e disfunção de coagulação (10% - 25%), lesão renal aguda (9%), disfunção hepática (19%) e choque séptico (6%) (21).

Consideradas como grupo de risco, mulheres grávidas podem sofrer parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino, aborto espontâneo e morte perinatal (3). Já as crianças diagnosticadas com covid-19, raramente necessitam hospitalização, pois apresentam geralmente somente sintomas respiratórios leves (21).

Sintomas não clássicos também são observados, como gastrointestinais de forma isolada. Uma porcentagem considerável de pacientes relata disfunções olfatórias ou gustativas, entre 64% a 80%. Aproximadamente, 3% dos pacientes

apresentam como único sintoma a anosmia ou ageusia (21). A tabela 1 exibe as principais manifestações clínicas observadas.

Tabela 1: Manifestações clínicas do SARS-CoV-2

Manifestações respiratórias	Manifestações extra-respiratórias	Sintomas sistêmicos
Ageusia	Arritmias	Calafrios
Anosmia	Consciência comprometida	Fadiga
Corrimento nasal	Diarreia	Febre
Dispneia	Dor abdominal	Mal-estar
Dor de garganta	Dor de cabeça	
Dor no peito	Dor nas costas/pescoço	
Dispneia	Mialgia/artralgia	
Expectoração	Náusea/Vômito	
Faringite	Tontura	
Pneumonia		
Rinite		
Síndrome do desconforto respiratório agudo		
Sinusite		
Tosse		

Fonte: Harrison AG, Lin T, Wang P, 2020 (22)

Atualmente, a prática clínica na infecção por SARS-CoV-2 demonstra que as técnicas de detecção de ácido nucleico, como o RT-PCR, possuem boa acurácia para confirmar o diagnóstico da covid-19 (3, 23). O teste RT-PCR pode ser realizado com diversos tipos de amostras, incluindo escarro, esfregaços nasofaríngeos, esfregaços faríngeos, saliva, fezes, fluido de lavagem broncoalveolar e fluido de aspirado endotraqueal (23). Contudo, a carga viral é maior nos esfregaços nasais do que nos esfregaços da garganta obtidos de pacientes sintomáticos (3).

Os pacientes com casos graves da covid-19 exibiram uma carga viral significativamente maior e um período mais longo de eliminação viral quando comparado a casos leves (19). A eliminação é alta durante a primeira semana dos sintomas, podendo atingir o pico no dia anterior ao início dos sintomas ou até cinco a seis dias depois, com uma média de $5,2 \log^{10}$ cópias/ml no início e posterior declínio. Em casos leves, a eliminação atinge o pico de $7,11 \times 10^8$ cópias de RNA por esfregaço na garganta no dia 4 (24, 25).

Os pacientes podem continuar a eliminar RNA viral sem potencial de infecciosidade em várias amostras por um período de até 37 dias (19).

Entretanto, de acordo com as novas recomendações da OMS, parece seguro liberar pacientes do isolamento com base em critérios clínicos, e não exclusivamente após resultados de RT-PCR repetidos. Em caso de paciente sintomático, deve ser utilizado o critério de dez dias após o início dos sintomas, mais pelo menos três dias adicionais sem sintomatologia (26). A resposta imune adaptativa do paciente é imprescindível para eliminação do vírus e influencia diretamente a resposta clínica dos pacientes (27).

A presença de ácidos nucleicos SARS-CoV-2 no trato respiratório indica um paciente com capacidade infectante para covid-19 que precisa de isolamento (27), mesmo quando este paciente se encontra assintomático. Os resultados de isolamento (confinamento de indivíduos doentes) ou quarentena (confinamento de indivíduos potencialmente expostos a um contágio) geram impacto em toda sociedade, reduzindo a força de trabalho em muitos setores da economia e aumentando os índices de desemprego (28, 29).

Por exemplo, a política israelense, no início da crise, impôs restrições abrangentes e rígidas, o que resultou prontamente em um aumento acentuado e rápido do desemprego, a taxa que girava em torno de 3,4% em fevereiro chegou a um pico de 26% no final de abril, afetando principalmente jovens (30).

Períodos prolongados de confinamento podem estar associados a sintomas psicológicos, transtornos depressivos, ansiedade e estresse pós-traumático (28). Até mesmo períodos de isolamento inferiores a 10 dias podem ter efeitos a longo prazo, com a presença de sintomas psiquiátricos até três anos depois (31).

2.2 IMPORTÂNCIA DO ESTUDO

Foram estudadas as cargas virais do trato respiratório superior de 1.122 pacientes com infecção por SARS-CoV-2, diagnosticados por reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa em tempo real (qRT-PCR) durante a primeira onda epidêmica na Grécia. Foram selecionados casos infectados e diagnosticados consecutivamente com SARS-CoV-2 em três laboratórios de referência (2 em Atenas e um em Salónica). Os dados foram coletados do banco de dados de vigilância nacional para infecções por SARS-CoV-2 (Organização Nacional de Saúde Pública, Atenas), prospectivamente, de 26 de fevereiro a 3 de maio de 2020 e o desfecho dos pacientes foi atualizado em 30 de setembro de 2020 (32).

Pacientes com alta carga viral no trato respiratório superior exibem a tendência de maior tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (UTI) e maior tempo de intubação em comparação com pacientes com baixa carga viral ($p = 0,011$ e $0,066$,

respectivamente). O tempo médio de permanência na unidade de terapia intensiva em número de dias nos pacientes com alta, moderada e baixa carga viral, foi respectivamente de $6,76 \pm 12,99$; $5,13 \pm 13,64$ e $3,21 \pm 8,30$. O tempo médio de duração da intubação em número de dias nos pacientes com alta, moderada e baixa carga viral, foi respectivamente de $7,53 \pm 13,23$; $5,79 \pm 12,54$; $3,29 \pm 8,24$ (32).

Semelhante a esses resultados, um estudo retrospectivo e observacional realizado em Nova York, com 678 pacientes, mostrou maior probabilidade de intubação em pacientes com alta carga viral quando comparados com pacientes com carga viral moderada ou baixa (29,1%, 20,8% e 14,9%, respectivamente; valor de $p < 0,001$) ou de morte no hospital (35%, 17,6% e 6,2%, respectivamente; valor de $p < 0,001$) (32).

Entretanto, ao analisar as populações desses dois estudos, é possível observar que os pacientes com maior carga viral são também os pacientes mais idosos. Associado a isso, notamos que pacientes com diferentes cargas virais apresentam fatores de risco diferentes, que justificariam o paciente evoluir de uma forma pior, independentemente da sua carga viral.

Dessa forma, embora possa haver uma associação entre a carga viral e gravidade da doença, não é possível afirmar que associação indique causalidade.

Em 12 de março de 2021, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concedeu registro ao medicamento Remdesivir, antiviral injetável, que impede a replicação viral. Está indicado para o tratamento da doença causada pelo coronavírus de 2019 (covid-19) em pacientes com pneumonia que precisam de oxigênio, mas que não estejam sob ventilação artificial (33).

O anticorpo monoclonal Sotrovimabe teve seu uso emergencial aprovado pela Anvisa em 08 de setembro de 2021. O medicamento atua contra a proteína *spike* do Sars-CoV-2, bloqueando a ligação do vírus e a sua entrada nas células humanas. Possui indicação para o tratamento da covid-19 leve a moderada em pacientes que estão em risco de progressão para o estágio grave da doença. O medicamento não está indicado para uso em pacientes hospitalizados, que necessitem de oxigenoterapia ou que precisem de aumento na taxa de fluxo de oxigênio basal (33).

A Anvisa aprovou, em 17 de setembro de 2021, uma nova indicação para o medicamento Baricitinibe. A nova indicação aprovada é para o tratamento da covid-19 em pacientes adultos hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva (33).

Aprovado pela ANVISA para uso emergencial em 24 de fevereiro de 2022, os anticorpos monoclonais IgG1 humano recombinantes Cilgavimabe + tixagevimabe possuem indicação na profilaxia antes da exposição à covid-19, em indivíduos adultos e pediátricos (com 12 anos de idade ou mais, pesando pelo menos 40 kg): que não tenham tido exposição recente conhecida a um indivíduo infectado com SARS-CoV-2; com comprometimento imunológico moderado a grave; ou em tratamento com imunossupressores ou para quem a vacinação não é recomendada (33).

O medicamento antiviral Nirmatrelvir + ritonavir teve seu uso emergencial aprovado em 30 de março de 2022 pela ANVISA. É indicado para o tratamento da covid-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão para covid-19 grave. O medicamento deve ser administrado, assim que possível, após resultados positivos de teste viral direto de SARS-CoV-2, e no prazo de cinco dias após o início dos sintomas (33).

Em 04 de maio de 2022, a ANVISA aprovou o uso emergencial do medicamento antiviral Molnupiravir, indicado para o tratamento da covid-19 em adultos que não requerem oxigênio suplementar e que apresentam risco aumentado de progressão da doença para casos graves e cujas opções alternativas de tratamento de covid-19 aprovadas ou autorizadas pela Anvisa não são acessíveis ou clinicamente adequadas (33).

Diversas classes de medicamentos estão sendo atualmente avaliadas como opções para potencial tratamento do covid-19 (3, 34). Compreender sobre a presença de uma alta carga viral pode fornecer ferramentas críticas no manejo da doença, tendo em vista sua contribuição para a gravidade da doença. (16)

3.OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Revisar e descrever o efeito dos tratamentos medicamentosos para covid-19 com relação ao tempo de eliminação viral.

4.METODOLOGIA

Foi conduzida uma revisão sistemática em busca de evidências científicas contendo ensaios clínicos randomizados que avaliassem a eliminação viral. Seguimos as recomendações específicas do PRISMA sobre como relatar os resultados de uma revisão sistemática.

A partir dos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos, foram selecionados os estudos e extraídos os resultados atribuíveis ao desfecho de eliminação viral. Após a extração dos dados, foram descritos os efeitos dos tratamentos medicamentosos para covid-19 com relação ao tempo de eliminação viral.

4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

4.1.1 PERGUNTA DA PESQUISA

A definição da pergunta foi estruturada em conformidade com o acrônimo "PICO" ("P": população; "I": intervenção; "C": comparador; "O": *outcomes*/desfecho): Em pacientes com a covid-19, qual é a eficácia dos tratamentos medicamentosos na redução do tempo de eliminação viral? (Quadro 1)

Quadro 1 - Pergunta estruturada PICO

População	Pacientes com a covid-19
Intervenção	Qualquer medicamento
Comparador	Outros medicamentos, placebo e cuidado padrão
<i>Outcome</i> /desfecho	Tempo de eliminação viral

Fonte: Elaboração própria

4.1.2 FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma busca por evidências, em fevereiro de 2022, nas bases de dados Medline via PubMed, Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE por meio das estratégias de buscas descritas no Quadro 2. Não foi realizada busca na literatura cinzenta pelo risco de inclusão de fraudes.

Não houve nenhuma restrição de data de publicação ou idioma. O software de gerenciamento de literatura Ryyan foi utilizado para gerenciar os registros de pesquisa.

Quadro 2 – Estratégia de busca na base de dados

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE (via PubMed)	((((((((((("COVID-19"[Mesh]) OR (COVID 19[Text Word])) OR (COVID-19 Virus Diseases[Text Word])) OR (2019-nCoV Infection[Text Word])) OR (2019-nCoV Infections[Text Word])) OR (Coronavirus Disease-19[Text Word])) OR (2019 Novel Coronavirus Disease[Text Word])) OR (2019 Novel Coronavirus Infection[Text Word])) OR (COVID19[Text Word])) OR (Coronavirus Disease 2019[Text Word])) OR (SARS Coronavirus 2 Infection[Text Word])) OR (SARS-CoV-2 Infection[Text Word])) OR (Infection, SARS-CoV-2[Text Word])) OR (SARS-CoV-2 Infections[Text Word])) AND (((((((Drug Therapy[MeSH Terms]) OR (Therapy, Drug[Text Word])) OR (Drug Therapies[Title])) OR (Therapies, Drug[Text Word])) OR (Chemotherapy[Text Word])) OR (Chemotherapies[Text Word])) OR (Pharmacotherapy[Text Word])) OR (Pharmacotherapies[Text Word])) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh]))))	445
Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS)	((mj:(COVID-19)) OR (2019 nCoV Disease) OR (2019 nCoV Infection) OR (2019 Novel Coronavirus Disease) OR (2019 Novel Coronavirus Infection) OR (2019 Novel Coronavirus Pandemic) OR (2019-nCoV Diseases) OR (2019-nCoV Epidemic) OR (2019-nCoV Infections) OR (2019-nCoV Outbreak) OR (2019-nCoV Pandemic) OR (2019-New Coronavirus Epidemic) OR (Coronavirus Disease 19) OR (Coronavirus Disease 2019) OR (COVID 19) OR (Infection, SARS-CoV-2) OR (Novel Coronavirus Pneumonia) OR (SARS Coronavirus 2 Infection) OR (SARS-CoV-2 Infections) OR (Wuhan Coronavirus Infection)) AND ((mj:(Drug Therapy)) OR (Chemotherapies) OR (Chemotherapy) OR (Drug Therapies) OR (Pharmacotherapies) OR (Pharmacotherapy) OR (Therapy, Drug))	467
EMBASE	('coronavirus disease 2019'/exp OR '2019 novel coronavirus disease' OR '2019 novel coronavirus epidemic' OR '2019 novel coronavirus infection' OR '2019-ncov disease' OR '2019-ncov infection' OR 'covid' OR 'covid 19' OR 'covid 19 induced pneumonia' OR 'covid 2019' OR 'covid-10' OR 'covid-19' OR 'covid-19 induced pneumonia' OR 'covid-19 pneumonia' OR 'covid19' OR 'sars coronavirus 2 infection' OR 'sars coronavirus 2 pneumonia' OR 'sars-cov-2 disease' OR 'sars-cov-2 infection' OR 'sars-cov-2 pneumonia' OR 'sars-cov2 disease' OR 'sars-cov2 infection' OR	1276

	'sarscov2 disease' OR 'sarscov2 infection' OR 'wuhan coronavirus disease' OR 'wuhan coronavirus infection' OR 'coronavirus disease 2' OR 'coronavirus disease 2010' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'coronavirus disease 2019 pneumonia' OR 'coronavirus disease-19' OR 'coronavirus infection 2019' OR 'ncov 2019 disease' OR 'ncov 2019 infection' OR 'new coronavirus pneumonia' OR 'novel coronavirus 2019 disease' OR 'novel coronavirus 2019 infection' OR 'novel coronavirus disease 2019' OR 'novel coronavirus infected pneumonia' OR 'novel coronavirus infection 2019' OR 'novel coronavirus pneumonia' OR 'paucisymptomatic coronavirus disease 2019' OR 'severe acute respiratory syndrome 2' OR 'severe acute respiratory syndrome 2 pneumonia' OR 'severe acute respiratory syndrome cov-2 infection' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2019 infection') AND ('drug therapy'/exp OR 'drug therapy' OR 'drug treatment' OR 'medicament therapy' OR 'medicament treatment' OR 'medication' OR 'medicinal therapy' OR 'medicinal treatment' OR 'pharmaceutical therapy' OR 'pharmaceutical treatment' OR 'pharmaco-therapy' OR 'pharmaco-treatment' OR 'pharmacological therapy' OR 'pharmacological treatment' OR 'pharmacotherapy' OR 'pharmacotreatment' OR 'therapeutic uses' OR 'therapy, drug' OR 'therapy, pharmacological' OR 'treatment, drug' OR 'treatment, pharmacological') AND 'randomized controlled trial':ab,ti OR placebo:ab,ti OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	
--	---	--

4.1.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Num primeiro momento, duas revisoras (SPS e SK) selecionaram independentemente os títulos e resumos de todos os registros bibliográficos recuperados de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos. Na segunda etapa, as duas revisoras fizeram a leitura dos textos completos, de forma independente e pareada, os conflitos foram resolvidos por consenso.

Quaisquer estudos com potencial para atender aos critérios de inclusão na primeira etapa foram submetidos à avaliação do texto completo. Todas as etapas de seleção foram realizadas com o auxílio do software de gerenciamento de literatura Rayyan e planilhas do software Microsoft Excel®.

4.1.4 CRITÉRIOS

4.1.4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Incluímos ensaios clínicos randomizados que envolviam qualquer intervenção farmacológica em participantes com diagnóstico confirmado da covid-19, por meio de swab nasofaríngeo, que usasse reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR) para identificar o RNA viral. O desfecho primário avaliado foi o tempo de eliminação viral confirmado pelo mesmo método de diagnóstico. Nenhuma restrição foi aplicada com base na gravidade da doença, faixa etária, idioma ou data.

4.1.4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Excluímos estudos que foram realizados em pacientes ambulatoriais.

4.1.5 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada por meio da ferramenta de risco de viés Cochrane para estudos randomizados (RoB 2). Essa ferramenta inclui cinco itens para avaliação crítica da qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos mediante o cálculo do risco de viés de cada estudo. De acordo com o instrumento, foram avaliados diferentes domínios relacionados a risco de vieses:

1. viés decorrente do processo de randomização;
2. enviesamento devido a desvios das intervenções pretendidas;
3. viés devido à perda de dados de desfecho;
4. viés na mensuração do desfecho;
5. viés na seleção do resultado relatado. (35)

4.1.6 EXTRAÇÃO DE DADOS

Para cada ensaio elegível, dois revisores extraíram dados de forma independente, usando um formulário de extração de dados. Discrepâncias foram resolvidas por consenso.

Os revisores pareados extraíram independentemente os dados seguindo formulário específico de extração de dados (Apêndice I) com as seguintes informações:

- Autor
- DOI
- Tratamento
- Número de pacientes

- Estágio da doença
- Mediana da idade
- Número de mortes
- Proporções com detecção de RNA viral ao longo do tempo
- Medições de área sob a curva de título de RNA viral
- Tempo de eliminação do vírus (dias)
- Achados virológicos (RT-PCR)
- Taxa negativa de ácido nucleico viral
- Número de pacientes admitidos em UTI (%)

O formulário foi validado pelos dois revisores em uma amostra inicial da busca, a fim de se verificar ajustes necessários antes da efetiva aplicação no total de estudos selecionados.

5 QUESTÕES ÉTICAS

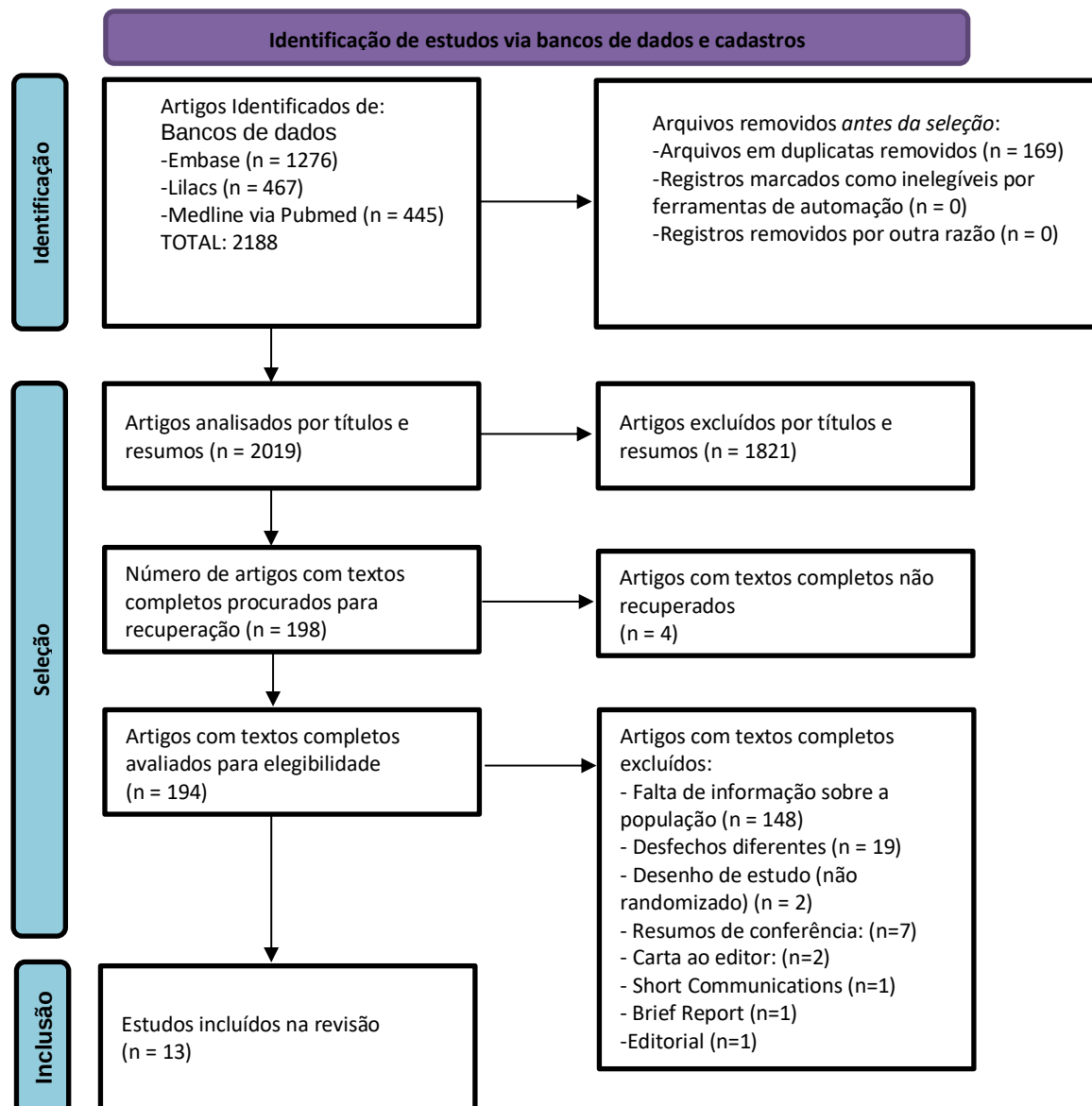
A revisão sistemática é uma pesquisa sem o envolvimento de seres humanos, a qual utiliza dados de domínio público (dados primários já publicados), dessa forma, não foi necessário submeter essa pesquisa ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O protocolo da revisão sistemática foi previamente registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o número CRD42021295568.

6 RESULTADOS

Por meio das estratégias de buscas desenvolvidas, foram recuperados um total de 2.188 estudos nas três bases de dados pesquisadas. Após a remoção das duplicatas, permaneceram 2.019 referências a serem analisadas. A seleção inicial por títulos e resumos incluiu 198 artigos para leitura do texto na íntegra. Desses, quatro artigos foram excluídos pela impossibilidade de obtenção do texto completo. Dessa forma, foram feitas a leitura completa de 194 referências. Após esta análise, 13 referências foram elegíveis para compor a revisão sistemática. Todo o fluxo da busca sistematizada encontra-se detalhado na figura 2, formulado de acordo com o diagrama de fluxo de quatro fases intitulado The PRISMA Statement (36).

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos estudos da revisão sistemática



Fonte: Elaboração própria

Após a extração dos dados, foram selecionadas algumas características dos estudos incluídos e os dados foram agrupados com auxílio do software Excel® de forma a facilitar a análise (Quadro 3).

Quadro 3 - Características dos estudos de eliminação viral da covid-19

ESTUDO	DESENHO DO ESTUDO	POPULAÇÃO DO ESTUDO	PAÍS	INTERVENÇÃO	COMPARADOR	RESULTADOS	QUALIDADE DA EVIDÊNCIA
Fiorentino et al. (2021) ³⁷	Estudo randomizado duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos	101 participantes	Itália	L-arginina	Terapia padrão (Antibióticos, corticosteróides, anticoagulantes (heparina), antivirais (remdessevir),	Tempo para obter um RT-PCR negativo para SARS-CoV-2 em swab nasofaríngeo (20,4 ± 13,8 dias no grupo placebo e 24,8 ± 14,5 dias no grupo L-arginina, p = 0,21).	Alto risco de viés
Solanich et al. (2021) ³⁸	Estudo de fase II randomizado de centro único, aberto	55 participantes	Espanha	Pulsos de metilprednisolona e tacrolimus mais tratamento padrão	Tratamento padrão isolado (incluiu medidas de oxigênio suplementar e suporte respiratório, fluidoterapia, tratamento antipirético, medidas posturais, heparinas de baixo peso molecular e também pode incluir tratamentos com antivirais não comprovados (lopinavir-ritonavir, hidroxicloroquina, etc.) (qualquer regime de corticosteroides, tocilizumab, anakinra, etc.) medicamentos,	Alterações na carga viral quantitativa sanguínea por RT-PCR antes do início do tratamento e durante o seguimento. Testes positivos no grupo intervenção vs controle: D0: 24/24 (100%) vs 20/20(100%); D28: 7/19 (21,05%) vs 2/18 (11,11%) e D56: 1/17 (5,88%) vs 1/20 (5%), [p = NS]	Alto risco de viés

					ou aqueles necessários a critério do médico assistente, exceto ciclosporina e/ou tacrolimus		
Devpura et al. (2021) ³⁹	Ensaio clínico piloto duplo-cego randomizado controlado por placebo	95 participantes	Índia	Tratamento ayurvédico indiano	Placebo	Paciente com teste negativo para SARS-CoV-2 na análise de RT-PCR: D3: 32/45 (71,1%) vs 25/50 (50%), [p = 0,0282] D7: 13/13 (100%) vs 15/25 (60%) [p = 0,00777]	Alto risco de viés
Panda et al. (2021) ⁴⁰	Estudo controlado randomizado estratificado, aberto, de centro único, de braço paralelo	111 participantes	Índia	<u>Categoria grave:</u> (B) hidroxicloroquina + ribavirina + tratamento padrão ou (C) lopinavir + ritonavir + ribavirina + tratamento padrão; <u>Categoria não grave:</u> (B)	Tratamento padrão para pacientes não graves: Farmacoterapia de Suporte (Antipirético, Antialérgico, Supressor da Tosse), Tratamento de Doenças Comórbidas, Oseltamivir (75 mg BD) para pacientes que são testados positivos para H1N1 Tratamento padrão para pacientes graves: Farmacoterapia de Suporte (Antipirético, Antialérgico, Supressor da Tosse),	Tempo para o relatório negativo de SARS-CoV-2 RT-PCR de swab nasofaríngeo/garganta. Categoria Grave: (A)12,5 dias; (B) 8,5 dias; (C) 8 dias. Categoria não grave: (A)5,66 e (B)6,33. Valor de p Intergrupo: p >0,05 (não significativo).	Alto risco de viés

				hidroxicloroquina+ribavirina.	Suplementação de Oxigênio (conforme necessário), Ventilação invasiva (conforme necessário), Antibiótico agentes para outras infecções associadas (de acordo com as diretrizes da ATS/IDSA de 2019 para pacientes fora da UTI e da UTI), suporte vasopressor, terapia de reposição renal, tratamento de doenças comórbidas, oseltamivir (75 mg BD) para pacientes com teste positivo para H1N1		
Ulrich et al. (2020) ⁴¹	Ensaio clínico randomizado multicêntrico e duplo-cego	128 participantes	Estados Unidos	Hidroxicloroquina	Placebo	Depuração viral do SARS-CoV-2 na RT-PCR nasofaríngea em D6: 8/67 (11,9%) indivíduos atribuídos a hidroxicloroquina e 10/61 (16,4 %) indivíduos que receberam placebo, [p = 0,63].	Alto risco de viés
Wang et al. (2020) ⁴²	Estudo multicêntrico, randomizado duplo-cego,	237 participantes	China	Remdesivir	Placebo	A taxa cumulativa de RNA viral indetectável de swabs nasofaríngeos e orofaríngeos no grupo remdesivir vs grupo placebo:	Alto risco de viés

	controlado por placebo					D3: 99/131 (28,2%) vs 19/65 (29,2%) (p = NS) D5: 53/131 (40,5%) vs 25/65 (38,5%) (p = NS) D7: 66/131 (50,4%) vs 32/65 (49,2%) (p = NS) D10: 82/131 (62,6%) vs 45/65 (69,2%) (p = NS) D14: 93/131 (71,0%) vs 49/65 (75,4%) (p = NS) D21: 98/131 (74,8%) vs 53/65 (81,5%) (p = NS) D28: 99/131 (75,6%) vs 54/65 (83,1%) [p = NS]	
Okumus et al. (2021) ⁴³	Ensaio clínico multicêntrico de fase 3 prospectivo, randomizado controlado, simples-cego	66 participantes	Turquia	Ivermectina + Tratamento de referência (hidroxicloroquina + favipiravir + azitromicina)	Tratamento de referência (hidroxicloroquina + favipiravir + azitromicina)	Negatividade da RT-PCR foi avaliada em ambos os grupos no D5: 14/16 (87,5%) pacientes do grupo de estudo e 3/8 (37,5%) pacientes do grupo controle, [p = 0,01].	Alto risco de viés
Hung et al. (2021) ⁴⁴	Estudo multicêntrico, prospectivo, aberto,	127 participantes	China	Combinação tripla de interferon beta-1b, lopinavir-	Lopinavir-ritonavir	Tempo médio até o swab nasofaríngeo negativo (7 dias [IQR 5–11]) para o grupo combinação e (12	Alto risco de viés

	randomizado de fase 2			ritonavir e ribavirina		dias [8–15] para o grupo controle; taxa de risco 4,37 [IC 95%] 1,86–10,24], $p = 0,0010$). A carga viral do swab nasofaríngeo foi significativamente menor no grupo de combinação do que no grupo controle do dia 1 ao dia 7 após o tratamento [p valor variando de 0,004 a $<0,0001$ dentro desse período]	
Li et al. (2021) ⁴⁵	Ensaio clínico multicêntrico, direto, randomizado simples-cego,	96 participantes	China	Novo interferon supercomposto recombinante geneticamente modificado (rSIFN-co) adicionado a agentes antivirais (lopinavir-ritonavir ou umifenovir)	Tradicional interferon-alfa adicionado a agentes antivirais (lopinavir-ritonavir ou umifenovir)	Tempo para conversão negativa do ácido nucleico do vírus no grupo rSIFN-co vs grupo interferon-alfa (mediana de 7,0 dias vs 10,0 dias; HR, 1,74; IC 95% 1,10 a 2,74; [$p = 0,018$]) A taxa geral de conversão negativa de ácido nucleico do vírus no grupo rSIFN-co vs interferon-alfa: D28 (97,8% vs 85,4%; diferença, 12,4 pontos percentuais; IC 95%, 2% a 23 %), [$p = 0,05924$]	Baixo risco de viés
Zheng et al. (2020) ⁴⁶	Estudo randomizado aberto, de	89 participantes	China	A- Novaferon, ou B-Novaferon mais	C-Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)	A taxa de depuração de SARS-CoV-2 no grupo Novaferon vs grupo Novaferon mais LPV/r vs grupo LPV/r :	Algumas preocupações

	grupos paralelos			Lopinavir/Ritona vir		D3: 16,7% (5/30) vs 36,7% (30/11) vs 10,3% (3/29); [10,3% vs 16,7% p = 0,47] [10,3% vs 36,7% p = 0,0175] [16,7% vs 36,7% p = 0,0798] D6: 50,0% (15/30) vs 60,0% (18/30) vs 24,1% (7/29); [24,1% vs 50,0% p = 0,04] [24,1% vs 60,0% p = 0,0053] [50,0% vs 60,0% p = 0,4363] D9: 56,7% (17/30) vs 70,0% (21/30) vs 51,7% (15/29) [51,7% vs 56,7% p = 0,7032] [51,7% vs 70,0% p = 0,1502] [56,7% vs 70,0% p = 0,2839] O tempo médio para a eliminação do SARS-CoV-2 foi de 6 dias, 6 dias e 9 dias para os grupos Novaferon, Novaferon mais LPV/r e LPV/r , respectivamente. LPV/r vs. Novaferon [p =0,417] LPV/r vs. LPV/r + Novaferon [p = 0,036] Novaferon vs. LPV/r + Novaferon [p = 0,183]	
--	------------------	--	--	----------------------	--	--	--

Thakar et al. (2021) ⁴⁷	Estudo controlado randomizado	60 participantes	Índia	Cloroquina administrada como gotas nasais	Tratamento de suporte padrão	As médias dos valores de limiar do ciclo da RT-PCR nos dias 0, 3, 7 e 10 nos dois braços, indicaram não haver diferenças, mas uma tendência a favor do braço controle (dia 10, $p = 0,06$). Resultados em termos categóricos RT-PCR negativo em D10: Grupo Controle 18/25 (72%) vs Grupo Cloroquina nasal 10/24 (41,66%) [OR 3,6, intervalo de confiança de 95% 1,09-11,85, $p = 0,032$].	Alto risco de viés
El-Bendary et al. (2021) ⁴⁸	Estudo prospectivo multicêntrico envolvendo pacientes com covid-19 randomizados em dois grupos.	174 participantes	Egito	Sofosbuvir 400 mg + daclatasvir 60 mg, em combinação com a terapia convencional com hidroxicloroquina	Terapia convencional com hidroxicloroquina	Proporção de RT-PCR negativa no grupo intervenção vs controle:: D7: 12/24 (50%) vs 9/25 (36%) [$p = 0,32$] D14: 81/96 (84%) vs 37/78 (47%), [$p < 0,01$]	Algumas preocupações
Song et al. (2021) ⁴⁹	Estudo clínico randomizado	61 participantes	Coreia	Clevudina	Placebo	Proporção de pacientes com resultado negativo do teste RT-PCR no grupo intervenção vs grupo placebo:	Algumas preocupações

	prospectivo, simples- cego					D4: 0 (0%) vs 0 (0%) D8: 0 (0%) vs 0 (0%) D11: 4/39 (10,26%) vs 2/20 (10,00%) [p >0,9999] D15: 10/39 (25,64%) vs 5/20 (25,00%) [p = 0,9573] D22: 19/39 (48,72%) vs 12/20 (60%) [p = 0,4114] D29: 27/39 (69,23%) vs 12/20 (60%) [p = 0,4783]	
--	----------------------------------	--	--	--	--	---	--

NS = não significativo, vs = versus, IQR = variação interquartil, OR = razão de chances, HR = razão de risco, IC= intervalo de confiança

Fonte: Elaboração própria

7 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Foram incluídos 13 ECRs publicados dentre os 2019 estudos recuperados pelos três bancos de dados pesquisados, as principais características desses ECRs estão resumidas no Quadro 3.

O tamanho geral da amostra entre os ECRs variou de 55 a 237 pacientes, com idade variando de 34,4 a 66,2 anos. Nove ensaios clínicos randomizados relataram sobre mortalidade por todas as causas, dado que variou de 0% a 62,96%. O tempo para análise do desfecho foi diversificado entre os ECRs, variando de cinco até 56 dias (Apêndice 1). Nenhum estudo informou o tipo de cepa do vírus.

Quatorze diferentes intervenções envolvendo 1.400 pacientes diagnosticados com covid-19, com gravidade leve a grave, foram analisadas com relação a eficácia na redução do tempo de eliminação viral. Dez estudos descreveram o desfecho como a taxa negativa de ácido nucleico viral, N° / total (%) em dias e sete estudos relataram o tempo (dias) de eliminação do vírus (mediana). (Apêndice 1)

Após a análise dos desfechos relacionados a redução do tempo de eliminação viral das quatorze intervenções elencadas, pode-se observar resultados estatisticamente relevantes em sete ECRs [39, 43, 44, 45, 46, 47, 48].

Com relação a avaliação do risco de viés relacionado ao tempo de eliminação viral, um ECR foi julgado como baixo risco de viés [45], três foram considerados com alguma preocupação [46, 48 e 49], e nove considerados de alto risco de viés [37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 47], principalmente devido ao risco de viés no processo de randomização e devido à ausência de dados do desfecho.

Os domínios desvios das intervenções planejadas, mensuração do desfecho e seleção do resultado relatado foram classificados como baixo risco de viés para todos os estudos. Certas características dos estudos envolvidos justificam tal avaliação: foram incluídos estudos que avaliaram as intervenções a curto prazo, em pacientes internados, nos quais foram analisados resultados que não envolviam julgamento subjetivo dos observadores ou possibilidade dos autores terem avaliado os desfechos por múltiplas avaliações e relatado apenas o de maior conveniência (Figuras 4 e 5). Dentre os estudos com resultados estatisticamente significativos, quatro foram

associados a alto risco de viés [39, 43, 44, e 47] e dois três foram associados com algumas preocupações [46, 48] e um estudo foi associado a baixo risco de viés [45].

7.1 ANÁLISE DOS ESTUDOS

7.1.1 Fiorentino et al. (2021)³⁷

O estudo foi conduzido no Hospital *Domenico Cotugno* (Nápoles, Itália), com objetivo de avaliar os efeitos da L-arginina na covid-19.

Foi realizada uma análise interina nos primeiros 101 pacientes, 48 pacientes foram designados para receber de L-arginina por via oral e 53 para placebo. O tempo para obter um RT-PCR negativo para SARS-CoV-2 em swab nasofaríngeo foi comparável entre os grupos ($20,4 \pm 13,8$ dias no grupo placebo e $24,8 \pm 14,5$ dias no grupo L-arginina, $p = 0,21$), demonstrando não haver diferenças significativas.

Com relação a qualidade da evidência, foi observado desequilíbrio em alguns fatores prognósticos com diferenças significativas: pressão positiva contínua nas vias aéreas; oxigenoterapia de longa duração; ventilação não invasiva e faixa etária.

Há evidência de que o resultado possa ter sido enviesado por dados de resultados ausentes, tendo em vista a perda de 10,9% dos participantes. O motivo relatado foi a transferência de oito pacientes do grupo placebo e três pacientes do grupo controle para unidades de terapia intensiva, fornecendo evidências de que a falta de resultados possa estar relacionada ao estado de saúde dos participantes.

7.1.2 Solanich et al. (2021)³⁸

O estudo foi realizado no Hospital Universitari de Bellvitge (HUB), um hospital público em Barcelona. O ensaio clínico teve o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de pulsos de metilprednisolona e tacrolimus mais o tratamento padrão, comparando com tratamento padrão isolado: incluiu medidas de oxigênio suplementar e suporte respiratório, fluidoterapia, tratamento antipirético, medidas posturais, heparinas de baixo peso molecular e também pode incluir tratamentos com antivirais não comprovados, como por exemplo, lopinavir-ritonavir e hidroxiclороquina, além de qualquer regime de corticosteroides, tocilizumab, anakinra, ou qualquer medicamento necessário a critério do médico assistente, exceto ciclosporina e/ou tacrolimus.

Cinquenta e cinco pacientes foram incluídos no estudo para posterior randomização, 27 foram designados para o grupo experimental e 28 para o grupo controle. A carga viral do trato respiratório superior diminuiu ao longo do tempo de forma semelhante em ambos os braços, tornando-se indetectável nos dias 28 e 56 na maioria dos pacientes.

Todos os 55 pacientes eram positivos para RT-PCR nasofaríngea e orofaríngea no momento do diagnóstico, mas os dados de carga viral estavam disponíveis para 24 (88,8%) pacientes no grupo experimental e 20 (71,4%) no grupo controle. Fato que levou a uma perda de 11,1% no grupo intervenção e 28,6% no grupo controle, uma diferença significativa.

7.1.3 Devpura et al. (2021)³⁹

O estudo foi conduzido no Departamento de Medicina do Instituto Nacional de Ciências Médicas e Pesquisa, Jaipur, Índia, com a intenção de avaliar os efeitos do tratamento ayurvédico indiano na covid-19.

Foram selecionados 100 pacientes, desses, um perdeu o seguimento e quatro retiraram o consentimento, portanto, as observações relatadas no estudo foram de 95 pacientes, 45 designados para grupo intervenção e 50 para grupo controle. Os resultados mostraram uma redução no tempo de eliminação viral no grupo de tratamento estatisticamente significativa (25 de 50 no placebo *versus* 32 de 45 pacientes no grupo de tratamento foram considerados negativos em RT-PCR realizado no dia três, $p = 0,0282$).

No que se refere a qualidade do estudo, o processo de randomização relata o uso de tabelas de números aleatórios geradas por computador. Os pacientes atribuídos com números ímpares receberam placebo e aqueles atribuídos com números pares receberam medicamento ayurvédico. Dessa forma, o método descreve uma sequência previsível, por alternância, não garantindo a randomização. Associado a isso, não há garantia de ocultação de alocação, pois não foi informado nenhum método para evitar que os profissionais envolvidos no estudo e os participantes conheçam a sequência de alocação antes e até a sua atribuição às intervenções.

Cabe destacar que a análise do desfecho foi realizada em D3 e D7, entretanto, no dia sete houve uma perda de 50% dos participantes no grupo controle e 71% no

grupo da intervenção, o que poderia afetar o resultado do D7. É possível observar ainda diferenças entre os grupos de intervenção nas proporções de dados de resultados ausentes.

Embora os resultados no D3 demonstrem uma redução no tempo de eliminação viral no grupo intervenção estatisticamente significativa, o estudo incluiu apenas pacientes assintomáticos ou levemente sintomáticos, não demonstrando associação a desfechos clínicos.

7.1.4 Panda et al. (2021)⁴⁰

O estudo foi realizado em um centro de atendimento terciário na Índia, com objetivo de avaliar o potencial terapêutico de terapias antivirais combinadas.

Os pacientes inscritos na categoria grave foram randomizados em três grupos: (A) tratamento padrão, (B) hidroxicloroquina + ribavirina + tratamento padrão ou (C) lopinavir + ritonavir + ribavirina + tratamento padrão; enquanto a categoria não grave compreendeu dois grupos: (A) tratamento padrão ou (B) hidroxicloroquina+ribavirina.

O tratamento padrão incluiu: farmacoterapia de suporte (Antipirético, antialérgico, supressor da tosse), tratamento de doenças comórbidas, oseltamivir (75 mg BD) para pacientes com teste positivo para H1N1. Para os pacientes graves, foram incluídos também: suplementação de oxigênio (conforme necessário), ventilação invasiva (conforme necessário), antibiótico para outras infecções associadas (de acordo com as diretrizes da ATS/IDSA de 2019 para pacientes fora da UTI e na UTI), suporte vasopressor e terapia de reposição renal.

No total, 111 pacientes foram randomizados: 24, 23 e 24 nas categorias graves A, B e C, respectivamente, e 20 em cada um dos grupos não graves. O tempo para SARS-CoV-2 RT-PCR negativo na amostra de swab nasofaríngeo não foi significativo entre os grupos.

O estudo revelou perda de 17,5% dos participantes no grupo não grave e 4,22% no grupo grave, na categoria não grave houve perda de quatro participantes no grupo A e três participantes no grupo B, categoria grave houve perda de três participantes no grupo B e nenhuma perda nos grupos A e C. Cabe destacar que houve uma perda relacionada ao estado de saúde de um participante na categoria grave B, ele

apresentou prolongamento do intervalo QT no 3º dia de administração de hidroxiclороquina e, portanto, o medicamento foi descontinuado e o estudo descontinuado para o mesmo paciente.

7.1.5 Ulrich et al. (2020)⁴¹

Foi realizado um ECR multicêntrico durante o pico da pandemia em Nova York, com a intenção de esclarecer o benefício clínico da hidroxiclороquina no tratamento da covid-19.

Um total de 128 pacientes foram incluídos na análise de intenção de tratar, divididos entre os braços hidroxiclороquina (n = 67) e placebo (n = 61). O acompanhamento SARS-CoV-2 RT-PCR foi realizado em 67 (52,3%) participantes em uma mediana (intervalo interquartil [IQR]) de seis (quatro) dias, com oito (11,9%) indivíduos atribuídos a hidroxiclороquina e 10 (16,4 %) indivíduos receberam placebo atingindo a depuração viral ($p = 0,639$), resultado que não demonstrou diferenças estatísticas entre os grupos.

Com relação a avaliação da qualidade, é importante destacar que não foi realizada RT-PCR de acompanhamento em 47,7% dos participantes, havendo então uma perda de dados significativa, que poderia afetar o resultado.

7.1.6 Wang et al. (2020)⁴²

Um estudo multicêntrico realizado em dez hospitais da China, do tipo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo avaliou o medicamento remdesivir em pacientes com covid-19.

Foram selecionados 255 pacientes, dos quais 237 eram elegíveis, 158 pacientes foram designados para receber remdesivir e 79 para receber placebo; um paciente no grupo placebo retirou seu consentimento informado previamente escrito após a randomização, de modo que 158 e 78 pacientes foram incluídos na população ITT.

A carga viral média basal de swabs nasofaríngeos e orofaríngeos foi de 4,7 $\log_{10}$ cópias por mL (SE 0,3) no grupo remdesivir e 4,7 $\log_{10}$ cópias por mL (0,4) no grupo controle. A carga viral diminuiu ao longo do tempo de forma semelhante em ambos os grupos. Não foram observadas diferenças na carga viral quando

estratificada por intervalo desde o início dos sintomas até o início do tratamento do estudo. O segundo desfecho relacionado a eliminação viral incluiu a taxa cumulativa de RNA viral indetectável de swabs nasofaríngeos e orofaríngeos, sendo que a proporção negativa foi semelhante entre os pacientes que receberam remdesivir e aqueles que receberam placebo.

No tocante à avaliação da qualidade do estudo, cabe destacar que a randomização foi estratificada de acordo com o nível de suporte respiratório da seguinte forma: (1) sem suporte de oxigênio ou suporte de oxigênio com ducto nasal ou máscara; ou (2) oxigênio de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea. A sequência de randomização do bloco permutado (30 pacientes por bloco), incluindo a estratificação, foi preparada por um estatístico não envolvido no estudo usando o software SAS, versão 9.4. O sigilo de alocação foi garantido por meio de embalagens numeradas individualmente, de acordo com a ordem sequencial do centro de randomização, fornecidos pela farmácia central do Hospital Jin Yin-tan. Os envelopes foram preparados para desmascaramento de emergência.

Embora o estudo tenha garantido randomização e sigilo de alocação, diferenças basais foram observadas entre os grupos de intervenção, incluindo mais pacientes com hipertensão, diabetes ou doença arterial coronariana no grupo remdesivir em relação ao grupo placebo, gerando desequilíbrio entre os grupos.

Dos 236 pacientes, 196 tinha dados disponíveis tinham RNA viral no swab nasofaríngeo e orofaríngeo, dessa forma, observada perda de 16,9% dos dados dos participantes randomizados, uma diferença significativa.

7.1.7 Okumus et al. (2021)⁴³

O estudo ocorreu em quatro diferentes hospitais de pesquisa e educação terciários na Turquia, com objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do uso de ivermectina no tratamento de pacientes sem mutação genética capaz de alterar o metabolismo da ivermectina.

Um total de 66 pacientes, 36 no grupo de estudo e 30 no grupo controle foram incluídos no estudo, entretanto, ao final do período de acompanhamento, somente 16 (57,1%) pacientes do grupo intervenção e oito (26,7%) do grupo controle foram

investigados pelo teste de RT-PCR para SARSCoV-2. A negatividade da RT-PCR foi avaliada em ambos os grupos ao final do período de acompanhamento de cinco dias, dessa forma, 14 (87,5%) pacientes do grupo de estudo e três (37,5%) pacientes do grupo controle foram negativos e a diferença foi significativamente maior no grupo estudo do que no grupo controle ($p = 0,01$).

Com relação ao processo de randomização, foi utilizado uma sequência aleatória, gerada de forma que a partir do primeiro paciente incluído no estudo, os pacientes com números ímpares fossem agrupados como grupo de estudo e os pacientes com números pares como grupo controle, método que não garante a randomização, associado a isso, não foi informado sigilo de alocação.

Ao final do período de acompanhamento, somente 57,1% dos pacientes do grupo intervenção e 26,7% do grupo controle foram investigados pelo teste de RT-PCR para SARSCoV-2, dessa forma, observamos uma perda de 42,9% dos participantes do grupo intervenção e 73,3% dos participantes do grupo placebo, uma diferença significativa.

7.1.8 Hung et al. (2021)⁴⁴

Neste estudo, realizado em seis principais hospitais públicos de Hong Kong, posicionados em cinco dos sete agrupamentos hospitalares que atendem 75% da população de 7,5 milhões, foi avaliada a eficácia e segurança do interferon beta-1b combinado com lopinavir-ritonavir e ribavirina para o tratamento de pacientes com covid-19.

Um total de 144 pacientes foram selecionados e 127 pacientes foram randomizados, 86 para o grupo intervenção e 41 para o grupo controle. O grupo intervenção teve um tempo médio significativamente menor desde o início do tratamento do estudo até o swab nasofaríngeo negativo (sete dias [IQR 5–11]) do que o grupo controle (12 dias [8–15]; razão de risco 4,37 [IC 95%] 1,86–10,24], $p = 0,0010$). E a carga viral do swab nasofaríngeo foi significativamente menor no grupo intervenção do que no grupo controle do dia um ao dia sete após o tratamento (p valor variando de 0,004 a $<0,0001$ dentro desse período), cabe ressaltar que, no D7, houve perda de 12,7% no grupo intervenção e 9,7% no grupo controle.

O estudo mostrou que reduções significativas na duração da positividade do RT-PCR e da carga viral foram associadas à melhora clínica, conforme demonstrado pela redução significativa na duração da internação hospitalar e na pontuação nacional de alerta precoce 2 (NEWS2), conforme anexo A. (44).

É importante destacar uma perda de 11,8% dos dados do desfecho relativo ao tempo de eliminação viral, 12,7% no grupo intervenção e 9,7% no grupo controle, dados que poderiam afetar o resultado.

7.1.9 Li et al. (2021)⁴⁵

Pacientes de cinco hospitais na cidade de Wuhan, província de Hubei e na cidade de Chengdu, Província de Sichuan, China, foram recrutados com objetivo de avaliar o efeito de um interferon-alfa geneticamente modificado (rSIFN-co) versus interferon-alfa tradicional no tratamento da covid-19 moderado a grave.

Um total de 96 pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos (48 em cada grupo). O tempo para conversão negativa do ácido nucleico do vírus no grupo rSIFN-co foi significativamente menor do que no grupo interferon-alfa (mediana de 7,0 dias vs 10,0 dias; HR, 1,74; IC 95% 1,10 a 2,74; $p = 0,018$). A taxa geral de conversão negativa de ácido nucleico do vírus no dia 28 foi maior no grupo rSIFN-co do que no grupo interferon-alfa (97,8% vs 85,4%; diferença, 12,4 pontos percentuais; IC 95%, 2% a 23 %), enquanto as taxas globais nos dias sete e 14 no grupo rSIFN-co foram numericamente maiores do que as do grupo interferon-alfa.

O tempo para conversão negativa do ácido nucleico do vírus, desfecho secundário de parâmetro objetivo, apoiou os achados clínicos relacionados a redução do tempo para melhora clínica e tempo para melhora radiológica em pacientes moderados a graves com covid-19 (50).

Com relação a avaliação da qualidade, o estudo apresentou um baixo risco de viés. O tempo para conversão negativa do ácido nucleico do vírus, desfecho secundário de parâmetro objetivo, apoiou os achados clínicos relacionados a redução do tempo para melhora clínica e tempo para melhora radiológica em pacientes moderados a graves com covid-19 (50).

7.1.10 Zheng et al. (2020)⁴⁶

Realizado em um centro único na cidade de Changsha, na China, um estudo randomizado envolvendo Novaferon, Novaferon mais Lopinavir/Ritonavir ou Lopinavir/Ritonavir avaliou os efeitos anti-virais desses medicamentos na covid-19.

Um total de 92 pacientes com doença moderada ou grave foram avaliados quanto aos critérios de elegibilidade e três pacientes foram excluídos, 89 pacientes foram randomizados, sendo 30, 30 e 29 pacientes designados para o grupo Novaferon, o grupo Novaferon mais Lopinavir/Ritonavir ou o grupo Lopinavir/Ritonavir, respectivamente. A taxa de depuração de SARS-CoV-2 no grupo Novaferon mais Lopinavir/Ritonavir foi significativamente maior do que no grupo Lopinavir/Ritonavir no dia três (36,7% vs. 10,3%, $p = 0,0175$). Não foi observada diferença significativa entre o grupo Novaferon e o grupo Novaferon mais Lopinavir/Ritonavir. No sexto dia, as taxas de depuração de SARS-CoV-2 no grupo Novaferon e no grupo Novaferon mais Lopinavir/Ritonavir atingiram 50,0% (15/30) e 60,0% (18/30), respectivamente, e foram significativamente maiores do que no Lopinavir /Grupo Ritonavir (50,0% vs. 24,1%, $p = 0,0400$ e 60,0% vs. 24,1%, $p = 0,0053$, respectivamente). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo Novaferon e o grupo Novaferon mais Lopinavir/Ritonavir, sugerindo a extensão semelhante da depuração aumentada de SARS-CoV-2 no sexto dia pelo Novaferon sozinho ou em conjunto com Lopinavir/Ritonavir. No nono dia, as taxas de eliminação de SARS-CoV-2 foram de 56,7% (17/30) no grupo Novaferon, 70,0% (21/30) no grupo Novaferon mais Lopinavir/Ritonavir e 51,7% (15/29) no grupo Grupo Lopinavir/Ritonavir. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. A redução de três dias do tempo para a depuração do SARS-CoV-2 em pacientes com tratamento com Novaferon apoiou ainda mais os efeitos antivirais do Novaferon.

No que diz respeito a avaliação da qualidade metodológica, o ensaio utilizou um cronograma de randomização simples gerado pelo SAS preparado por um estatístico não envolvido no estudo. Usando a ordem em que se inscreveram no estudo, os pacientes foram atribuídos a um grupo de tratamento que foi implementado por um assistente de pesquisa, método que não garante a randomização, associado a isso, não houve garantia de ocultação de alocação.

7.1.11 Thakar et al. (2021)⁴⁷

Um estudo realizado em uma instalação de tratamento covid-19 designada (NCI-Jhajjar Campus) no All India Institute of Medical Sciences (AIIMS), Nova Délhi, comparou a administração de cloroquina administrada como gotas nasais com o tratamento sintomático padrão em pacientes com covid-19 assintomático/leve.

Este ensaio clínico randomizado foi feito com uma amostra de 60 pacientes, randomizados em dois grupos, sendo 30 em cada grupo, intervenção e controle. Na análise dos resultados em termos categóricos RT-PCR negativo/positivo, uma tendência semelhante foi observada em ambos os grupos até o dia sete; no entanto, no dia 10, um número significativamente maior de resultados negativos foi observado no grupo controle (18/25) do que no grupo Cloroquina nasal (10/24) [OR 3,6, intervalo de confiança de 95% 1,09-11,85, $p = 0,032$].

Foi calculada perda significativa numericamente, de 18,4% dos participantes randomizados, 20% no grupo intervenção e 16,6% no grupo controle, dados que poderiam afetar o resultado.

7.1.12 El-Bendary et al. (2021)⁴⁸

Estudo multicêntrico, realizado em três grandes hospitais (Hospitais Universitários de Mansoura, Cairo e Tanta) no Egito, com o objetivo de avaliar a eficácia do sofosbuvir/daclatasvir no tratamento de pacientes diagnosticados com covid-19 e pneumonia.

O estudo incluiu 174 pacientes que preencheram os critérios de inscrição, foram recrutados e randomizados para o Grupo (A) ($n = 96$) e o Grupo (B): ($n = 78$). Todos os pacientes atingiram os desfechos do estudo no D14 e nenhum participante foi perdido no acompanhamento. Uma proporção maior de RT-PCR negativa no dia 14 (84% vs 47%, $p < 0,01$) foi observada no grupo intervenção.

Os pacientes que receberam Sofosbuvir + daclatasvir tiveram um tempo médio de hospitalização significativamente menor e uma maior proporção deles atingiu a eliminação virológica no dia 14 (53).

Questões relacionadas ao sigilo de alocação e desequilíbrio nos fatores prognosticos determinaram algumas preocupações relacionadas ao processo de

randomização. Os pacientes foram randomizados eletronicamente (usando aplicativo online gerando números aleatórios) em dois grupos. Contudo, não foi informada a ocultação de alocação das intervenções atribuídas, associado a isso, foi também observada diferenças estatísticas nos grupos relacionadas a desequilíbrio nos fatores prognósticos: febre; tosse seca; mialgia; fadiga e contagem de leucócitos.

7.1.13 Song et al. (2021)⁴⁹

Com expectativa de que a clevudina, um medicamento antiviral para infecção crônica pelo vírus da hepatite B, fosse capaz de inibir a replicação do vírus coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), foi realizado na Coreia um estudo clínico com pacientes que apresentassem resultado positivo de reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa em tempo real (qRT-PCR) para infecção por SARS-CoV-2 dentro de 96 horas e apresentassem sintomas da covid-19 em sete dias desde a triagem até o tratamento iniciação.

Um total de 61 pacientes foram analisados , dos quais 41 e 20 pacientes foram randomizados no grupo clevudina e placebo, respectivamente. Foram avaliadas as proporções de pacientes com resultado negativo do teste RT-PCR em tempo real nos dias 4, 8, 11, 15, 22 e 29. Não houve diferença significativa na proporção de pacientes com resultado negativo entre o grupo clevudina e o grupo placebo em todas as visitas.

No que diz respeito a qualidade da evidência, os participantes foram randomizados 2:1 para receber um dos tratamentos, clevudina ou placebo, por via oral uma vez ao dia por 14 dias. Embora os autores tenham citado que o estudo foi randomizado simples-cego, não foram descritos o processo de randomização e o sigilo de alocação.

7.2 TRATAMENTOS CONCOMITANTES

Numa análise de ECR, é importante ressaltar que outras intervenções fornecidas, além das analisadas, podem ser fatores de confusão quando administradas concomitantemente aos tratamentos avaliados, dessa forma, devem ser consideradas como uma limitação dos estudos. No quadro 4 constam os usos concomitantes de outros medicamentos informados em cada estudo.

Quadro 4: Usos concomitantes de outros medicamentos informados em cada estudo

ESTUDO	INTERVENÇÃO	COMPARADOR	TRATAMENTO CONCOMITANTE
Fiorentino et al. (2021) ³⁷	L-arginina	Terapia padrão (Antibióticos, corticosteróides, anticoagulantes (heparina), antivirais (remdessevir),	Todas as intervenções clínicas, como o uso de esteróides, antibióticos, estratégia de ventilação, investigações laboratoriais, etc. ficará a critério do médicos para ambos os grupos de tratamento de acordo com as necessidades clínicas
Solanich et al. (2021) ³⁸	Pulsos de metilprednisolona e tacrolimus mais tratamento padrão	Tratamento padrão isolado (incluiu medidas de oxigênio suplementar e suporte respiratório, fluidoterapia, tratamento antipirético, medidas posturais, heparinas de baixo peso molecular e também pode incluir tratamentos com antivirais não comprovados (lopinavir-ritonavir, hidroxicloroquina, etc.) (qualquer regime de corticosteroides, tocilizumab, anakinra, etc.) medicamentos, ou aqueles necessários a critério do médico assistente, exceto ciclosporina e/ou tacrolimus	Tratamentos com antivirais não comprovados (lopinavir-ritonavir, hidroxicloroquina, etc.) (qualquer regime de corticosteroides, tocilizumab, anakinra, etc.) medicamentos, ou aqueles necessários a critério do médico assistente
Devapura et al. (2021) ³⁹	Tratamento ayurvédico indiano	Placebo	Não informado
Panda et al. (2021) ⁴⁰	<u>Categoria grave:</u> (B) hidroxicloroquina + ribavirina + tratamento padrão ou (C) lopinavir + ritonavir + ribavirina + tratamento padrão;	Nas categorias grave e não grave: (A) tratamento padrão: Pacientes não graves: Farmacoterapia de Suporte (Antipirético, Antialérgico, Supressor da Tosse), Tratamento de Doenças Comórbidas, Oseltamivir (75 mg BD) para pacientes que são testados positivos para H1N1	Antipirético, Antialérgico, Supressor da Tosse, Antibióticos, Oseltamivir, suporte vasopressor, terapia de reposição rena, terapia de reposição renal

ESTUDO	INTERVENÇÃO	COMPARADOR	TRATAMENTO CONCOMITANTE
	<u>Categoria não grave:</u> (B) hidroxicloroquina+ribavirina.	Pacientes graves: Farmacoterapia de Suporte (Antipirético, Antialérgico, Supressor da Tosse), Suplementação de Oxigênio (conforme necessário), Ventilação invasiva (conforme necessário), Antibiótico agentes para outras infecções associadas (de acordo com as diretrizes da ATS/IDSA de 2019 para pacientes fora da UTI e da UTI), suporte vasopressor, terapia de reposição renal, tratamento de doenças comórbidas, oseltamivir (75 mg BD) para pacientes com teste positivo para H1N1	
Ulrich et al. (2020) ⁴¹	Hidroxicloroquina	Placebo	Medicamentos antiarrítmicos (flecainida, amiodarona, digoxina, procainamida, propafenona, tioridazina ou pimozida) Terapia antibacteriana e anticoagulantes concomitante e agentes off-label para SARS-CoV-2 (zinco, corticóides, tocilizumabe, lopinavir+ritonavir e remdesivir), co-inscrição em outros testes (Plasma convalescente, Clazakizumabe, Remdesivir, anticoagulação) foram permitidos.

ESTUDO	INTERVENÇÃO	COMPARADOR	TRATAMENTO CONCOMITANTE
Wang et al. (2020) ⁴²	Remdesivir	Placebo	Lopinavir-ritonavir, interferons, corticosteróides e antibióticos
Okumus et al. (2021) ⁴³	Ivermectina + Tratamento de referência (hidroxicloroquina + favipiravir + azitromicina)	Tratamento de referência (hidroxicloroquina + favipiravir + azitromicina)	Além do tratamento de referência, os pacientes do grupo de estudo receberam tratamento com ivermectina na forma de solução preparada para uso enteral a 200 microgr/kg/dia (9 mg entre 36 e 50 kg, 12 mg entre 51 e 65 kg, 15 mg entre 66 e 79 kg e 200 microgramas/kg em > 80 kg) por 5 dias
Hung et al. (2021) ⁴⁴	Combinação tripla de interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir e ribavirina	Lopinavir-ritonavir	69 (54%) pacientes receberam antibióticos concomitantemente (Amoxicilina-clavulanato, Azitromicina, Ceftriaxona, Doxiciclina, Levofloxacino, Piperacilina-tazobactam). Oito (6%) pacientes receberam doses de corticosteróides na segunda semana do início dos sintomas
Li et al. (2021) ⁴⁵	Novo interferon supercomposto recombinante geneticamente modificado (rSIFN-co) adicionado a agentes antivirais (lopinavir-ritonavir ou umifenovir)	Tradicional interferon-alfa adicionado a agentes antivirais de linha de base (lopinavir-ritonavir ou umifenovir)	Agentes antivirais, antibióticos, corticosteróides ou imunoglobulinas
Zheng et al. (2020) ⁴⁶	A- Novaferon, ou	C-Lopinavir/Ritonavir	Não informado

ESTUDO	INTERVENÇÃO	COMPARADOR	TRATAMENTO CONCOMITANTE
	B-Novaferon mais Lopinavir/Ritonavir		
Thakar et al. (2021) ⁴⁷	Cloroquina administrada como gotas nasais	Tratamento de suporte padrão	Não informado
El-Bendary et al. (2021) ⁴⁸	Sofosbuvir 400 mg + daclatasvir 60 mg, em combinação com a terapia convencional com hidroxicloroquina	Terapia Convencional com hidroxicloroquina	Oxigênio suplementar, ventilação não invasiva e invasiva, antibiótico, esteróides sistêmicos, suporte vasopressor, terapia de substituição renal e oxigenação por membrana extracorpórea
Song et al. (2021) ⁴⁹	Clevudina	Placebo	Medicamentos anti-hipertensivos e agentes redutores de glicose

7.3 IMPORTÂNCIA CLÍNICA

A relação entre carga viral dos pacientes hospitalizados com covid-19 e os desfechos clínicos continuam sendo foco de intensa pesquisa. Estudos iniciais correlacionaram a carga viral ao risco de intubação e mortalidade, uma análise subsequente apoiou a evidência da associação de maior carga viral e mortalidade hospitalar em pacientes oncológicos ou não (50, 51).

Diversos estudos relatam que a carga viral elevada está associada a desfechos clínicos graves (51). Boyapati et al.⁵⁰ revelaram que a alta carga viral basal foi associada a maior gravidade da doença, mostrando relação com uma maior necessidade de ventilação mecânica, maior necessidade de suporte de oxigênio, menor propensão a receber alta e maior propensão de morte.

As diversas medidas de saúde públicas adotadas, juntamente com a principal estratégia de prevenção da doença com a disponibilização de vacinas mostram resultados em mitigar a propagação da covid-19. No entanto, mesmo que as vacinas sejam eficazes contra todas as cepas, a possibilidade de escassez ou restrições financeira ou até mesmo dificuldade em seu armazenamento pode emergir a necessidade de uma intervenção clínica, em especial para aqueles pacientes vulneráveis a complicações (52).

A disseminação viral nos estágios iniciais da covid-19 representa um grande desafio no controle da transmissão do SARS-CoV-2, dessa forma, uma depuração viral eficiente é extremamente relevante para o cenário clínico (46). Os medicamentos antivirais podem reduzir o número de pacientes infectados, reduzindo a infectividade e tornando a transmissão menos provável (52).

7.4 QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

A qualidade metodológica dos 13 estudos inicialmente selecionados foi avaliada por meio da ferramenta de risco de viés Cochrane para estudos randomizados (RoB 2). Foram avaliados cinco domínios, dentro de cada domínio existem perguntas de sinalização que trouxeram informações relevantes da avaliação do risco de viés de cada estudo. As respostas a essas perguntas alimentaram algoritmos que mapearam as respostas fornecidas a cada pergunta de sinalização em um julgamento de risco de viés proposto para cada domínio. Na avaliação de cada um

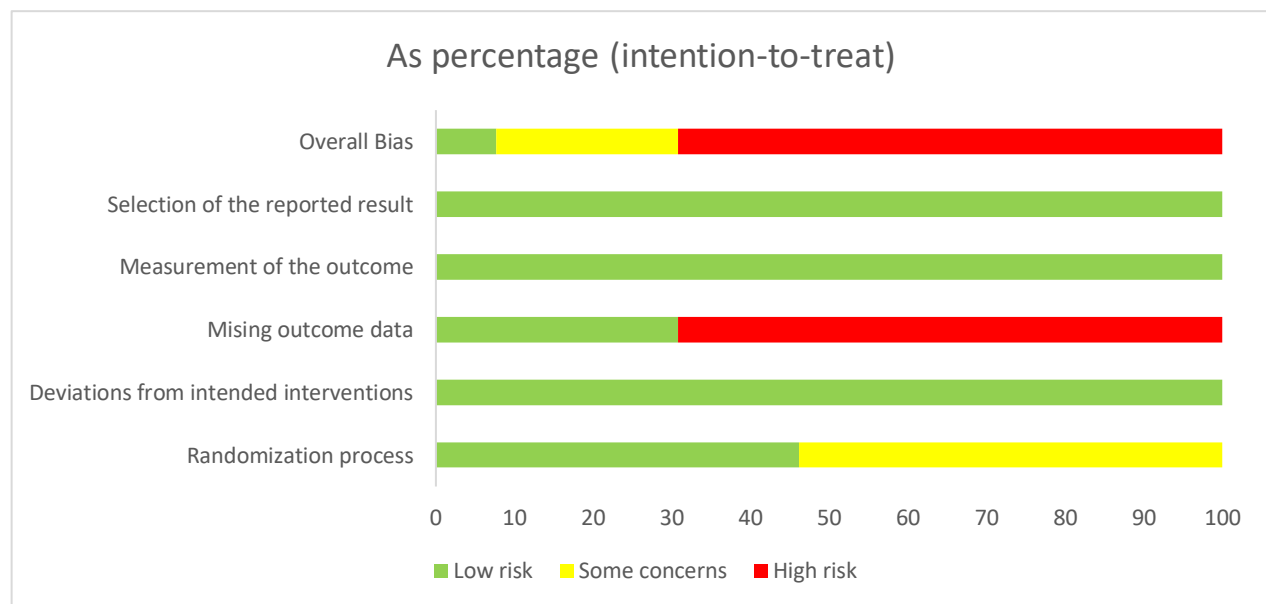
desses domínios o estudo poderia receber os seguintes julgamentos “alto risco”, “algumas preocupações” ou “baixo risco”.

Julgar um resultado de domínio em um nível particular de risco de viés implica que o resultado geral tem um risco de viés pelo menos tão grave quanto ele, assim, o estudo foi considerado de alto risco de viés se pelo menos um domínio apresentasse este resultado. Se o estudo apresentar algumas preocupações para vários domínios de uma forma que reduza substancialmente a confiança no resultado, ele deve ter a qualidade rebaixada, dessa forma, ele também foi considerado de alto risco de viés. As apresentações dos resultados da avaliação de qualidade encontram-se nas Figuras 4 e 5.

Figura 3 Avaliação do risco de viés para os desfechos relacionados à eliminação viral

Intention-to-treat	Study ID	Experimental	Comparator	D1	D2	D3	D4	D5	Overall					
	37 Fiorentino 2021	L-arginina	Terapia padrão	!	+	-	+	+	-	+	Low risk			
	38 Solanich 2021	Pulsos de metilprednisolona e tacrolimo mais padrão de tratamento	Padrão de tratamento isolado	+	+	-	+	+	-	!	Some concerns			
	39 Devpura 2021	Tratamento ayurvédico indiano	Placebo	!	+	-	+	+	-	-	High risk			
	40 Panda 2021	HCQ + ribav. + t. padrão ou Lopiv + rito + ribav. + t. padrão ou HCQ + Ribav.	Tratamento padrão	+	+	-	+	+	-					
	41 Ulrich 2020	Hidroxiclороquina	Placebo	+	+	-	+	+	-	D1	Randomisation process			
	42 Wang 2020	Remdesivir intravenoso	Placebo	!	+	-	+	+	-	D2	Deviations from the intended interventions			
	43 Okumus 2021	Ivermectina + tratamento de referência	Tratamento de referência	!	+	-	+	+	-	D3	Missing outcome data			
	44 Hung 2020	Combinação tripla de interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir e ribavirina	lopinavir + ritonavir	+	+	-	+	+	-	D4	Measurement of the outcome			
	45 Li 2021	Novo interferon (rSIFN-co)	Tradicional interferon-alfa + agentes antivirais	+	+	+	+	+	+	D5	Selection of the reported result			
	46 Zheng 2020	Novaferon	Novaferon mais Lopiv/Ritonavir ou Lopiv/Ritonavir	!	+	+	+	+	!					
	47 Thakar 2021	Cloroquina administrada como gotas nasais	Tratamento padrão	+	+	-	+	+	-					
	48 El-Bendary 2020	Sofosbuvir e Daclatasvir, em combinação com hidroxiclороquina	Terapia Convencional com hidroxiclороquina	!	+	+	+	+	!					
	49 Song 2021	Clevudina	Placebo	!	+	+	+	+	!					

Figura 4 Sumário dos resultados para avaliação da qualidade da evidência



8 CONCLUSÃO

As evidências atuais sugerem benefício na redução do tempo da eliminação viral com o uso do tratamento ayurvédico indiano, ivermectina, combinação tripla de interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir e ribavirina, novo interferon supercomposto recombinante geneticamente modificado (rSIFN-co), novaferon e sofosbuvir + daclatasvir. A maioria dos estudos foi associada a um alto risco de viés, com exceção dos ECRs envolvendo novaferon e sofosbuvir + daclatasvir, os quais foram associados a algumas preocupações e um estudo que avaliou o rSIFN-co versus interferon-alfa, associado a baixo risco de viés. O novo interferon supercomposto recombinante geneticamente modificado (rSIFN-co) adicionado a agentes antivirais (lopinavir-ritonavir ou umifenovir) comparado ao tradicional interferon-alfa adicionado aos mesmos agentes antivirais mostrou uma significância estatística na redução do tempo de eliminação viral. Esse dado foi associado a um benefício clínico, redução do tempo para melhora clínica, e radiológico, redução do tempo para melhora radiológica em pacientes com doença moderada a grave. O tempo para melhora clínica, definido como o tempo desde a inscrição até uma melhora de dois pontos em uma escala ordinal de sete categorias ou alta hospitalar, o que ocorresse primeiro, foi estatisticamente menor no grupo rSIFN-co do que no grupo interferon-alfa (mediana, 11,5 dias vs 14,0 dias; HR, 1,76; IC 95%, 1,10 a 2,81; $p = 0,019$). O tempo para melhora radiológica, definido como o tempo desde a inscrição até a melhora radiológica nas tomografias de tórax, foi significativamente menor no grupo rSIFN-co do que no grupo interferon-alfa (mediana, 8,0 dias vs 10,0 dias; HR, 2,19; IC 95%, 1,32 a 3,62; $p = 0,002$).

Concluindo, as limitações metodológicas dos ensaios clínicos identificados, o uso de um desfecho substituto (tempo de eliminação viral) e a pequena magnitude de efeito (redução de aproximadamente dois dias do tempo de internação hospitalar) limitam a indicação do uso disseminado de qualquer medicamento atualmente. Novas evidências que corroborem a relevância do desfecho “eliminação viral” e a eficácia dos medicamentos, bem como uma análise de custo-efetividade são necessárias.

REFERÊNCIAS

- (1) Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* . 2020; 56 (1): 105949.
- (2) World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [acesso em 13 de julho de 2022]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>.
- (3) Dhama K, Khan S, Tiwari R, et al. Coronavirus Disease 2019 - COVID-19. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(4):e00028-20.
- (4) Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1569-1578. Epub 2020 Apr 29. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694.
- (5) Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):128-136.e4.
- (6) Sousa GJB, Garces TS, Cestari VRF, et al. Mortality and survival of COVID-19. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e123.
- (7) The Lancet. COVID-19 in Brazil: "So what?". *Lancet*. 020;395(10235):1461.
- (8) Lobo AP, Cardoso-Dos-Santos AC, Rocha MS, Pinheiro RS, Bremm JM, Macário EM, et al. COVID-19 epidemic in Brazil: Where are we at? *Int J Infect Dis*. 2020 Aug;97:382-385.
- (9) Ministério da Saúde do Brasil. Coronavírus (COVID-19) [Internet]. [acesso em 13 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
- (10) Marson FAL, Ortega MM. COVID-19 in Brazil. *Pulmonology*. 020;26(4):241-244.
- (11) Silva, Gulnar Azevedo e, Jardim, Beatriz Cordeiro e Lotufo, Paulo Andrade. Mortalidade por COVID-19 padronizada por idade nas capitais das diferentes regiões do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* [online]. 2021, v. 37, n. 6 [Acessado 25 Agosto 2021] , e00039221. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00039221>>. Epub 07 Jul 2021. ISSN 1678-4464. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00039221>.
- (12) Gallo V, Chiodini P, Bruzzese D, et al. Comparing the COVID-19 pandemic in space and over time in Europe, using numbers of deaths, crude rates and adjusted mortality trend ratios. *Sci Rep*. 2021;11(1):16443. Published 2021 Aug 12. doi:10.1038/s41598-021-95658-4
- (13) Marson FAL. COVID-19 - 6 million cases worldwide and an overview of the diagnosis in Brazil: a tragedy to be announced. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020 Oct;98(2):115113.

- (14) Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect.* 2020 Sep;81(3):357-371.
- (15) Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281-286.
- (16) Chang D, Zhao P, Zhang D, Dong JH, Xu Z, Yang G, et al. Persistent Viral Presence Determines the Clinical Course of the Disease in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Sep;8(8):2585-2591.e1.
- (17) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038.
- (18) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7;323(13):1239-1242.
- (19) Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic-a-focused review for clinicians. *ClinMicrobiolInfect.* 2020;26(7):842-847.
- (20) Tolksdorf K, Buda S, Schuler E, Wieler LH, Haas W. Influenza-associated pneumonia as reference to assess seriousness of coronavirus disease (COVID-19). *Euro Surveill.* 2020;25(11):2000258.
- (21) 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 Aug 25;324(8):782-793.
- (22) Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020 Dec;41(12):1100-1115.
- (23) Hirotsu Y, Maejima M, Shibusawa M, Nagakubo Y, Hosaka K, Amemiya K, et al. Comparison of automated SARS-CoV-2 antigen test for COVID-19 infection with quantitative RT-PCR using 313 nasopharyngeal swabs, including from seven serially followed patients. *Int J Infect Dis.* 2020 Oct;99:397-402.
- (24) Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020 May;581(7809):465-469. Erratum in: *Nature.* 2020 Dec;588(7839):E35.
- (25) Sinha N, Balayla G. Sequential battery of COVID-19 testing to maximize negative predictive value before surgeries. *Rev Col Bras Cir.* 2020;47:e20202634.
- (26) World Health Organization. Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation. Scientific brief 17 June 2020 [Internet]. [acesso em 10 de julho 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation>

- (27) Wang X, Huang K, Jiang H, Hua L, Yu W, Ding D, et al. Long-Term Existence of SARS-CoV-2 in COVID-19 Patients: Host Immunity, Viral Virulence, and Transmissibility. *Virol Sin.* 2020 Dec;35(6):793-802.
- (28) Jurblum M, Ng CH, Castle DJ. Psychological consequences of social isolation and quarantine: Issues related to COVID-19 restrictions. *Aust J Gen Pract.* 2020 Dec;49(12):778-783.
- (29) Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg.* 2020 Jun;78:185-193.
- (30) Achdut N, Refaeli T. Unemployment and Psychological Distress among Young People during the COVID-19 Pandemic: Psychological Resources and Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(19):7163.
- (31) Pietrabissa G, Simpson SG. Psychological Consequences of Social Isolation During COVID-19 Outbreak. *Front Psychol.* 2020;11:2201.
- (32) Maltezou HC, Raftopoulos V, Vorou R, Papadima K, Mellou K, Spanakis N, et al. Association Between Upper Respiratory Tract Viral Load, Comorbidities, Disease Severity, and Outcome of Patients With SARS-CoV-2 Infection. *J Infect Dis.* 2021 Apr 8;223(7):1132-1138.
- (33) ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Internet]. [acesso em 24 nov 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos>
- (34) Shi Y, Wang G, Cai XP, Deng JW, Zheng L, Zhu HH, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2020 May;21(5):343-360.
- (35) The Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.2 [updated June 2017]. 2011. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/>
- (36) Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- (37) Fiorentino G, Coppola A, Izzo R, Annunziata A, Bernardo M, Lombardi A, et al. Effects of adding L-arginine orally to standard therapy in patients with COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Results of the first interim analysis. *EClinicalMedicine.* 2021 Oct;40:101125. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101125. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34522871; PMCID: PMC8428476.
- (38) Solanich X, Antolí A, Rocamora-Blanch G, Padullés N, Fanlo-Maresma M, Iriarte A, et al. Methylprednisolone Pulses Plus Tacrolimus in Addition to Standard of Care vs. Standard of Care Alone in Patients With Severe COVID-19. A Randomized Controlled Trial. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:691712. Publicado em 14 de junho de 2021. doi:10.3389/fmed.2021.691712
- (39) Devpura G, Tomar BS, Nathiya D, Sharma A, Bhandari D, Haldar S, et al. Randomized placebo-controlled pilot clinical trial on the efficacy of ayurvedic treatment regime on COVID-

19 positive patients. *Phytomedicine*. 2021 Apr;84:153494. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153494. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33596494; PMCID: PMC7857981.

(40) Panda PK, Singh BO, Moirangthem B, Bahurupi YA, Saha S, Saini G, et al. Antiviral Combination Clinically Better Than Standard Therapy in Severe but Not in Non-Severe COVID-19. *Clin Pharmacol*. 2021 Sep 29;13:185-195. doi: 10.2147/CPAA.S325083. PMID: 34616188; PMCID: PMC8487855.

(41) Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, Eapen J, Bäcker M, DeHovitz JA, et al. Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Sep 23;7(10):ofaa446. doi: 10.1093/ofid/ofaa446. PMID: 33134417; PMCID: PMC7543602.

(42) Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9. Epub 2020 Apr 29. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694. PMID: 32423584; PMCID: PMC7190303.

(43) Okumuş N, Demirtürk N, Çetinkaya RA, Güner R, Avcı İY, Orhan S, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. *BMC Infect Dis*. 2021 May 4;21(1):411. doi: 10.1186/s12879-021-06104-9. PMID: 33947344; PMCID: PMC8093585.

(44) Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1695-1704. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4. Epub 2020 May 10. PMID: 32401715; PMCID: PMC7211500.

(45) Li C, Luo F, Liu C, Xiong N, Xu Z, Zhang W, et al. Effect of a genetically engineered interferon-alpha versus traditional interferon-alpha in the treatment of moderate-to-severe COVID-19: a randomised clinical trial. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):391-401. doi: 10.1080/07853890.2021.1890329. PMID: 33620016; PMCID: PMC7906612.

(46) Zheng F, Zhou Y, Zhou Z, Ye F, Huang B, Huang Y, et al. SARS-CoV-2 clearance in COVID-19 patients with Novaferon treatment: A randomized, open-label, parallel-group trial. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct;99:84-91. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.053. Epub 2020 Aug 3. PMID: 32758689; PMCID: PMC7397938.

(47) Thakar A, Panda S, Sakthivel P, Brijwal M, Dhakad S, Choudekar A, et al. Chloroquine nasal drops in asymptomatic & mild COVID-19: An exploratory randomized clinical trial. *Indian J Med Res*. 2021 Jan & Feb;153(1 & 2):151-158. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_3665_20. PMID: 33818472; PMCID: PMC8184066.

(48) El-Bendary M, Abd-Elsalam S, Elbaz T, El-Akel W, Cordie A, Elhadidy T, et al. Efficacy of combined Sofosbuvir and Daclatasvir in the treatment of COVID-19 patients with pneumonia: a multicenter Egyptian study. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022 Feb;20(2):291-295. doi: 10.1080/14787210.2021.1950532. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34225541.

(49) Song JY, Kim YS, Eom J, Kim JY, Lee JS, Lee J et al. Oral antiviral clevudine compared with placebo in Korean COVID-19 patients with moderate severity. *MedRxiv* 2021.12.09.21267566; doi:https://doi.org/10.1101/2021.12.09.21267566.

(50) Boyapati A, Wipperman MF, Ehmann PJ, Hamon S, Lederer DJ, Waldron A, et al. Baseline Severe Acute Respiratory Syndrome Viral Load Is Associated With Coronavirus Disease 2019 Severity and Clinical Outcomes: Post Hoc Analyses of a Phase 2/3 Trial. *J Infect Dis.* 2021 Dec 1;224(11):1830-1838. doi: 10.1093/infdis/jiab445. PMID: 34496013; PMCID: PMC8522400.

(51) Iwanami S, Ejima K, Kim KS, Noshita K, Fujita Y, Miyazaki T, et al. Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study. *PLoS Med.* 2021 Jul 6;18(7):e1003660. doi: 10.1371/journal.pmed.1003660. PMID: 34228712; PMCID: PMC8259968.

(52) Okoli GN, Rabbani R, Al-Juboori A, Copstein L, Askin N, Abou-Setta AM. Antiviral drugs for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review with network meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022 Feb;20(2):267-278. doi: 10.1080/14787210.2021.1961579. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34323632; PMCID: PMC8477589.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

Autor	Fiorentino et al. (2021)	Solanich et al. (2021)	Devapura et al. (2021)	Panda et al. (2021) - Pacientes graves
DOI	doi: 10.1016/j.eclim.2021.101125	doi: 10.3389/fmed.2021.691712	doi: 10.1016/j.phymed.2021.153494	doi: 10.2147/CPAA.S325083
Trat_1	L-arginina	Pulsos de metilprednisolona e tacrolimus mais tratamento padrão	Tratamento ayurvédico indiano	Hidroxiclороquina + ribavirina + tratamento padrão
Trat_2	Terapia padrão	Tratamento padrão isolado	Placebo	Lopinavir + ritonavir + ribavirina + tratamento padrão
Trat_3	N/A	N/A	N/A	Tratamento padrão
N_1	53	28	45	24
N_2	48	27	50	23
N_3	N/A	N/A	N/A	24
Estagio	Grave	Grave	Leve	Grave
Idade (mediana)	57,4 ± 13,2 (interv) vs 65,9 ± 11,7 (comp)	Idade média: 63,2 (DP 13) anos	Idade média: 34,4 (DP 9,9) anos	Idade média: 53,04
Morte_Tot_1	6,3%	39,28%	N/A	28,57%
Morte_Tot_2	20,8%	62,96%	N/A	15,00%
Morte_Tot_3	N/A	N/A	N/A	22,72%
Proporções com detecção	N/A	N/A	N/A	

Autor	Fiorentino et al. (2021)	Solanich et al. (2021)	Devapura et al. (2021)	Panda et al. (2021) - Pacientes graves
de RNA viral ao longo do tempo (intervenção vs. padrão)				
Medições de área sob a curva de título de RNA viral. Média ($\pm$ DP) das cargas basais de RNA viral nos esfregaços da garganta obtidos após consentimento no grupo intervenção vs. grupo de tratamento padrão na randomização	N/A	N/A	N/A	
tempo (dias) de eliminação do vírus_1 (mediana)	24,8 $\pm$ 14,5 dias	N/A	N/A	12,5 dias
tempo (dias) de eliminação do vírus_2 (mediana)	20,4 $\pm$ 13,8 dias	N/A	N/A	8,5 dias

Autor	Fiorentino et al. (2021)	Solanich et al. (2021)	Devpura et al. (2021)	Panda et al. (2021) - Pacientes graves
tempo (dias) de eliminação do vírus_3 (mediana)	N/A	N/A	N/A	5 dias
Achados viroológicos (RT-PCR), log 10 cópias por mL_1	N/A	N/A	N/A	N/A
Achados viroológicos (RT-PCR), log 10 cópias por mL_2	N/A	N/A	N/A	N/A
Achados viroológicos (RT-PCR), log 10 cópias por mL_3	N/A	N/A	N/A	N/A
Taxa negativa de ácido nucleico viral, Nº / total (%) em dias_1	N/A	D0: 0/24 (0%); D28: 12/19 (78,95%) e D56: 16/17 (94,12%)	D3: 32/45 (71,1%) e D7: 13/13(100%)	N/A
Taxa negativa de ácido nucleico viral,	N/A	D0: 0/24 (0%); D28: 16/18 (88,89%) e D56: 19/20 (95%)	D3: 25/50 (50%) e 15/25 (60%)	N/A

Autor	Fiorentino et al. (2021)	Solanich et al. (2021)	Devapura et al. (2021)	Panda et al. (2021) - Pacientes graves
Nº / total (%) em dias_2				
Taxa negativa de ácido nucleico viral, Nº / total (%) em dias_3	N/A	N/A	N/A	N/A
Viral negativo no dia 14 e dia 7_1	N/A	N/A	N/A	N/A
Viral negativo no dia 14 e dia 7_2	N/A	N/A	N/A	N/A
Viral negativo no dia 14 e dia 7_3	N/A	N/A	N/A	N/A
Número de pacientes admitidos em UTI_1 (%)	03	N/A	N/A	N/A
Número de pacientes admitidos em UTI_2 (%)	08	N/A	N/A	N/A

Autor	Fiorentino et al. (2021)	Solanich et al. (2021)	Devapura et al. (2021)	Panda et al. (2021) - Pacientes graves
Número de pacientes admitidos em UTI_3 (%)	NA	N/A	N/A	N/A

APÊNDICE 1 – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS (continuação)

Autor	Panda et al. (2021) - Pacientes não graves	Ulrich et al. (2020)	Wang et al. (2020)	Okumus et al. (2021)
DOI	doi: 10.2147/CPAA.S325083	doi: 10.1093/ofid/ofaa446	doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9	doi: 10.1186/s12879-021-06104-9.
Trat_1	Hidroxiclороquina+ribavirina	Hidroxiclороquina	Remdesivir	Ivermectina + Tratamento de referência (hidroxiclороquina + favipiravir + azitromicina)
Trat_2	Tratamento padrão	Placebo	Placebo	Tratamento de referência (hidroxiclороquina + favipiravir + azitromicina)
Trat_3	N/A	N/A	N/A	N/A
N_1	20	67	158	36
N_2	20	61	78	30
N_3	N/A	N/A	N/A	N/A
Estagio	Não Grave	Hospitalizados fora da UTI	Grave	Grave

Autor	Panda et al. (2021) - Pacientes não graves	Ulrich et al. (2020)	Wang et al. (2020)	Okumus et al. (2021)
Idade (mediana)	Idade média: 43,25	Idade média: 66.2 (16.2)	Idade média: 65 anos (IQR 56–71)	Intervenção: 58,17 ± 11,52 Controle: 66,23 ± 13,31
Morte_Tot_1	0%	10,4%	14%	20%
Morte_Tot_2	0%	9,8%	13%	30%
Morte_Tot_3	N/A	N/A	N/A	N/A
Proporções com detecção de RNA viral ao longo do tempo (intervenção vs. padrão)	N/A	N/A	N/A	N/A
Medições de área sob a curva de título de RNA viral. Média (± DP) das cargas basais de RNA viral nos esfregaços da garganta obtidos após consentimento no grupo intervenção vs. grupo de tratamento padrão na randomização	N/A	N/A	N/A	N/A
tempo (dias) de eliminação do vírus_1 (mediana)	5,66 dias	N/A	N/A	N/A

Autor	Panda et al. (2021) - Pacientes não graves	Ulrich et al. (2020)	Wang et al. (2020)	Okumus et al. (2021)
tempo (dias) de eliminação do vírus_2 (mediana)	6,33 dias	N/A	N/A	N/A
tempo (dias) de eliminação do vírus_3 (mediana)	N/A	N/A	N/A	N/A
Achados virológicos (RT-PCR), log 10 cópias por mL_1	N/A	N/A	N/A	N/A
Achados virológicos (RT-PCR), log 10 cópias por mL_2	N/A	N/A	N/A	N/A
Achados virológicos (RT-PCR), log 10 cópias por mL_3	N/A	N/A	N/A	N/A
Taxa negativa de ácido nucleico viral, N°	N/A	D6: 8/67(11,9%)	D3:37/131 (28,2%); D5: 53/131 (40,5%); D7 66/131	D5: 14/16 (87,5%)

Autor	Panda et al. (2021) - Pacientes não graves	Ulrich et al. (2020)	Wang et al. (2020)	Okumus et al. (2021)
/ total (%) em dias_1			(50,4%); D10 82/131(62,6%); D14: 93/131 (71,0%); D21:98/131 (74,8%); D28: 99/131(75,6%)	
Taxa negativa de ácido nucleico viral, N° / total (%) em dias_2	N/A	D6: 10/61(16,4%)	D3:19/65 (29,2%); D5: 25/65 (38,5%); D7: 32/65 (49,2%); D10: 45/65(69,2%); D14: 49/65 (75,4%); D21: 53/65 (81,5%); D28: 54/65(83,1%)	D5: 3/8(37,5%)
Taxa negativa de ácido nucleico viral, N° / total (%) em dias_3	N/A	N/A	N/A	N/A
Viral negativo no dia 14 e dia 7_1	N/A	N/A	N/A	N/A
Viral negativo no dia 14 e dia 7_2	N/A	N/A	N/A	N/A
Viral negativo no dia 14 e dia 7_3	N/A	N/A	N/A	N/A
Número de pacientes admitidos em UTI_1 (%)	N/A	N/A	N/A	N/A

Autor	Panda et al. (2021) - Pacientes não graves	Ulrich et al. (2020)	Wang et al. (2020)	Okumus et al. (2021)
Número de pacientes admitidos em UTI_2 (%)	N/A	N/A	N/A	N/A
Número de pacientes admitidos em UTI_3 (%)	N/A	N/A	N/A	N/A

APÊNDICE 1 – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS (continuação)

Autor	Hung et al. (2021)	Li et al. (2021)	Zheng et al. (2020)	Thakar et al. (2021)
DOI	doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4	doi: 10.1080/07853890.2021.1890329	doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.053	doi: 10.4103/ijmr.IJMR_3665_20
Trat_1	Combinação tripla de interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir e ribavirina	Novo interferon supercomposto recombinante geneticamente modificado (rSIFN-co) adicionado a agentes antivirais de linha de base (lopinavir-ritonavir ou umifenovir)	Novaferon	Cloroquina administrada como gotas nasais

Autor	Hung et al. (2021)	Li et al. (2021)	Zheng et al. (2020)	Thakar et al. (2021)
Trat_2	Lopinavir-ritonavir	Tradicional interferon-alfa adicionado a agentes antivirais de linha de base (lopinavir-ritonavir ou umifenovir)	Novaferon mais Lopinavir/Ritonavir	Tratamento de suporte padrão
Trat_3	N/A	N/A	Lopinavir/Ritonavir	N/A
N_1	86	48	30	30
N_2	41	48	30	30
N_3	N/A	N/A	29	N/A
Estagio	Leve a moderado	Moderado a grave	Moderado a grave	Assintomático e leve
Idade (mediana)	52 anos (IQR 32–62)	54,0 (39,8–63,3)	Intervenção: 46,5 (40,0–63,8) Controle: 50,0 (37,8–62,8) e 37,0 (26,0–54,0)	Média±DP: 35,6±11,3 (intervenção) 34,2±9,4 (controle)
Morte_Tot_1	0%	0%	N/A	N/A
Morte_Tot_2	0%	0%	N/A	N/A
Morte_Tot_3	N/A	N/A	N/A	N/A
Proporções com detecção de RNA viral ao longo do tempo (intervenção vs. padrão)	N/A	N/A	N/A	N/A
Medições de área sob a curva de título de RNA viral. Média (± DP) das cargas basais de RNA viral nos esfregaços da garganta	N/A	N/A	N/A	N/A

Autor	Hung et al. (2021)	Li et al. (2021)	Zheng et al. (2020)	Thakar et al. (2021)
obtidos após consentimento no grupo intervenção vs. grupo de tratamento padrão na randomização				
tempo (dias) de eliminação do vírus_1 (mediana)	7 dias [IQR 5–11]	7,0 (5,0–13,0)	6	N/A
tempo (dias) de eliminação do vírus_2 (mediana)	12 dias [IQR 8–15]	10,0 (6,3–16,8)	6	N/A
tempo (dias) de eliminação do vírus_3 (mediana)	N/A	N/A	9	N/A
Achados virológicos (RT-PCR), log 10 cópias por mL_1	N/A	N/A	N/A	N/A
Achados virológicos (RT-PCR), log 10 cópias por mL_2	N/A	N/A	N/A	N/A

Autor	Hung et al. (2021)	Li et al. (2021)	Zheng et al. (2020)	Thakar et al. (2021)
Achados virológicos (RT-PCR), log 10 cópias por mL ₃	N/A	N/A	N/A	N/A
Taxa negativa de ácido nucleico viral, Nº / total (%) em dias_1	N/A	D7: 23/46 (50,0); D14: 35/46 (76,1) e D28: 45/46 (97,8)	D3: 16,7% (5/30); D6: 50,0% (15/30) e D9: 56,7% (17/30)	D10: 10/24 (41,66%)
Taxa negativa de ácido nucleico viral, Nº / total (%) em dias_2	N/A	D7: 15/48 (31,3); D14: 31/48 (64,6) e D28: 41/48 (85,4)	D3: 36,7% (30/11); D6: 60,0% (18/30) e D9: 70,0% (21/30)	D10: 18/25 (72%)
Taxa negativa de ácido nucleico viral, Nº / total (%) em dias_3	N/A	N/A	D3: 10,3% (3/29); D6: 24,1% (7/29) e D9: 51,7% (15/29)	N/A
Viral negativo no dia 14 e dia 7_1	N/A	N/A	N/A	N/A
Viral negativo no dia 14 e dia 7_2	N/A	N/A	N/A	N/A
Viral negativo no dia 14 e dia 7_3	N/A	N/A	N/A	N/A

Autor	Hung et al. (2021)	Li et al. (2021)	Zheng et al. (2020)	Thakar et al. (2021)
Número de pacientes admitidos em UTI_1 (%)	N/A	N/A	N/A	N/A
Número de pacientes admitidos em UTI_2 (%)	N/A	N/A	N/A	N/A
Número de pacientes admitidos em UTI_3 (%)	N/A	N/A	N/A	N/A

APÊNDICE 1 – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS (continuação)

Autor	El-Bendary et al. (2021)	Song et al. (2021)		
DOI	doi: 10.1080/14787210.2021.1950532	doi: https://doi.org/10.1101/2021.12.09.21267566		
Trat_1	Sofosbuvir 400 mg + daclatasvir 60 mg, em combinação com a terapia convencional	Clevudina		
Trat_2	Terapia convencional	Placebo		
Trat_3	N/A	N/A		

Autor	El-Bendary et al. (2021)	Song et al. (2021)		
N_1	96	41		
N_2	78	20		
N_3	N/A	N/A		
Estagio	Moderado a grave	Moderada		
Idade (mediana)	média 53 ± 15 anos	Idade média: 60,02 (±13,44) e 59,50 (±11,69) anos no grupo clevudina e placebo, respectivamente		
Morte_Tot_1	14%	N/A		
Morte_Tot_2	21%	N/A		
Morte_Tot_3	N/A	N/A		
Proporções com detecção de RNA viral ao longo do tempo (intervenção vs. padrão)	N/A	N/A		
Medições de área sob a curva de título de RNA viral. Média (± DP) das cargas basais de RNA viral nos esfregaços da garganta obtidos após consentimento no grupo intervenção vs. grupo de tratamento	N/A	N/A		

Autor	El-Bendary et al. (2021)	Song et al. (2021)		
padrão na randomização				
tempo (dias) de eliminação do vírus_1 (mediana)	N/A	N/A		
tempo (dias) de eliminação do vírus_2 (mediana)	N/A	N/A		
tempo (dias) de eliminação do vírus_3 (mediana)	N/A	N/A		
Achados virológicos (RT-PCR), log 10 cópias por mL_1	N/A	N/A		
Achados virológicos (RT-PCR), log 10 cópias por mL_2	N/A	N/A		
Achados virológicos (RT-PCR),	N/A	N/A		

Autor	El-Bendary et al. (2021)	Song et al. (2021)		
log 10 cópias por mL_3				
Taxa negativa de ácido nucleico viral, Nº / total (%) em dias_1	D7: 12/24 (50%); D14: 81/96 (84%)	D4: 0 (0%); D8: 0 (0%); D11: 4/39 (10,26%); D15: 10/39 (25,64%); D22: 19/39 (48,72%); D29: 27/39 (69,23%)		
Taxa negativa de ácido nucleico viral, Nº / total (%) em dias_2	D7: 9/25 (36%); D14: 37/78 (47%)	D4: 0 (0%); D8: 0 (0%); D11: 2/20 (10,00%); D15: 5/20 (25,00%); D22: 12/20 (60%); D29: 12/20 (60%)		
Taxa negativa de ácido nucleico viral, Nº / total (%) em dias_3	N/A	N/A		
Viral negativo no dia 14 e dia 7_1	N/A	N/A		
Viral negativo no dia 14 e dia 7_2	N/A	N/A		
Viral negativo no dia 14 e dia 7_3	N/A	N/A		

Autor		El-Bendary et al. (2021)	Song et al. (2021)		
Número de pacientes admitidos em UTI_1 (%)		0	N/A		
Número de pacientes admitidos em UTI_2 (%)		0	N/A		
Número de pacientes admitidos em UTI_3 (%)		N/A	N/A		

N/A = não analisado, IQR = variação interquartil, DP = desvio padrão

APÊNDICE 2 – ARTIGOS COM TEXTOS COMPLETOS EXCLUÍDOS

TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Possible therapeutic effects of boron citrate and oleoylethanolamide supplementation in patients with COVID-19: A pilot randomized, double-blind, clinical trial	Falta de informação sobre a população
Convalescent plasma in the treatment of moderate to severe COVID-19 pneumonia: a randomized controlled trial (PROTECT-Patient Trial)	Falta de informação sobre a população
Hyperimmune immunoglobulin for hospitalised patients with COVID-19 (ITAC): a double-blind, placebo-controlled, phase 3, randomised trial	Falta de informação sobre a população
Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial	Falta de informação sobre a população
Antiinflammatory potential of nano-curcumin as an alternative therapeutic agent for the treatment of mild-to-moderate hospitalized COVID-19 patients in a placebo-controlled clinical trial	Falta de informação sobre a população
The effects of add-on therapy of Phyllanthus Emblica (Amla) on laboratory confirmed COVID-19 Cases: A randomized, double-blind, controlled trial	Falta de informação sobre a população
Mineralocorticoid Receptor Antagonist (Potassium Canrenoate) Does Not Influence Outcome in the Treatment of COVID-19-Associated Pneumonia and Fibrosis—A Randomized Placebo Controlled Clinical Trial	Falta de informação sobre a população
Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo controlled trial of Efficacy, Safety and Tolerability of Antiviral drug Umifenovir vs Standard care of therapy in non-severe COVID-19 patients	Falta de informação sobre a população
Intravenous immunoglobulins in patients with COVID-19-associated moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome (ICAR): multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	Falta de informação sobre a população
High-dose ivermectin for early treatment of COVID-19 (COVER study): a randomised, double-blind, multicentre, phase II, dose-finding, proof-of-concept clinical trial	Falta de informação sobre a população
Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: A randomised, placebo-controlled, study (SHADE study)	Falta de informação sobre a população
Prostacyclin in Intubated Patients with COVID-19 and Severe Endotheliopathy: A Multicenter, Randomized Clinical Trial	Falta de informação sobre a população
Therapeutic versus Prophylactic Bemiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial	Falta de informação sobre a população
A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus	Falta de informação sobre a população
Effect of a single high dose of Vitamin D3 on cytokines, chemokines and growth factor in patients with moderate to severe COVID-19	Falta de informação sobre a população
Atorvastatin versus placebo in patients with covid-19 in intensive care: Randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população

TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Efficacy of a Low Dose of Melatonin as an Adjunctive Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19: A Randomized, Double-blind Clinical Trial	Falta de informação sobre a população
Melatonin effects on sleep quality and outcomes of COVID-19 patients: An open-label, randomized, controlled trial	Falta de informação sobre a população
Colchicine Is Safe Though Ineffective in the Treatment of Severe COVID-19: a Randomized Clinical Trial (COLCHIVID)	Falta de informação sobre a população
Effect of convalescent plasma as complementary treatment in patients with moderate COVID-19 infection	Falta de informação sobre a população
Lenzilumab in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (LIVE-AIR): a phase 3, randomised, placebo-controlled trial	Falta de informação sobre a população
Azithromycin and hydroxychloroquine in hospitalised patients with confirmed COVID-19: a randomised double-blinded placebo-controlled trial	Falta de informação sobre a população
Study of Alteplase for Respiratory Failure in SARS-CoV-2 COVID-19: A Vanguard Multicenter, Rapidly Adaptive, Pragmatic, Randomized Controlled Trial	Falta de informação sobre a população
Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and B212-196 plus B212-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial	Falta de informação sobre a população
Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial	Falta de informação sobre a população
Effect of Chloroquine and Hydroxychloroquine on Cytokine Release Syndrome in Patients with COVID-19	Falta de informação sobre a população
Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients	Falta de informação sobre a população
An open-label randomized controlled trial of the effect of lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir plus IFN- β -1a and hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19	Falta de informação sobre a população
Favipiravir and Hydroxychloroquine Combination Therapy in Patients with Moderate to Severe COVID-19 (FACCT Trial): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial	Falta de informação sobre a população
Efficacy and Safety of Favipiravir in Moderate COVID-19 Pneumonia Patients without Oxygen Therapy: A Randomized, Phase III Clinical Trial	Falta de informação sobre a população
Kabasura Kudineer (KSK), a poly-herbal Siddha medicine, reduced SARS-CoV-2 viral load in asymptomatic COVID-19 individuals as compared to vitamin C and zinc supplementation: findings from a prospective, exploratory, open-labeled, comparative, randomized controlled trial, Tamil Nadu, India	Falta de informação sobre a população
The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study	Falta de informação sobre a população
Single-dose oral ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): A single-centre randomized, placebo-controlled trial	Falta de informação sobre a população
Treatment With 25-Hydroxyvitamin D3 (Calcifediol) Is Associated With a Reduction in the Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Marker of Disease Severity in Hospitalized Patients With COVID-19: A Pilot Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Clinical Trial	Falta de informação sobre a população
Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial	Falta de informação sobre a população

TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial	Falta de informação sobre a população
Effect of Crizanlizumab, a P-Selectin Inhibitor, in COVID-19: A Placebo-Controlled, Randomized Trial	Falta de informação sobre a população
Pentoxifylline effects on hospitalized patients with COVID19: A randomized, double-blind clinical trial	Falta de informação sobre a população
Acute estradiol and progesterone therapy in hospitalised adults to reduce COVID-19 severity: A randomised control trial	Falta de informação sobre a população
Favipiravir in adults with moderate to severe COVID-19: A phase 3 multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial	Falta de informação sobre a população
REGEN-COV® for Treatment of Hospitalized Patients with Covid-19	Falta de informação sobre a população
A triple-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial to evaluate the effect of curcumin-containing nanomicelles on cellular immune responses subtypes and clinical outcome in COVID-19 patients	Falta de informação sobre a população
Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia: The COVID STEROID randomised, placebo-controlled trial	Falta de informação sobre a população
Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial	Falta de informação sobre a população
Seven days treatment with the angiotensin II type 2 receptor agonist C21 in hospitalized COVID-19 patients; a placebo-controlled randomised multi-centre double-blind phase 2 trial	Falta de informação sobre a população
Baricitinib plus standard of care for hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: Results of a randomised, placebo-controlled trial	Falta de informação sobre a população
Cannabidiol for COVID-19 Patients with Mild to Moderate Symptoms (CANDIDATE Study): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial	Falta de informação sobre a população
An investigation into the beneficial effects of high-dose interferon beta 1-a, compared to low-dose interferon beta 1-a in severe COVID-19: The COVIFERON II randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
Combination of Hua Shi Bai Du granule (Q-14) and standard care in the treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A single-center, open-label, randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
Atorvastatin therapy in COVID-19 adult inpatients: A double-blind, randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
Safety, Virologic Efficacy, and Pharmacokinetics of CT-P59, a Neutralizing Monoclonal Antibody Against SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Protein: Two Randomized, Placebo-Controlled, Phase I Studies in Healthy Individuals and Patients With Mild SARS-CoV-2 Infection	Falta de informação sobre a população
C-reactive protein as a biomarker for improved efficacy of lenzilumab in patients with covid-19: results from the live-air trial	Falta de informação sobre a população
Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	Falta de informação sobre a população
Imatinib in patients with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial	Falta de informação sobre a população
Hydroxychloroquine for the treatment of severe respiratory infection by COVID-19: A randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população

TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19 : A Randomized Trial	Falta de informação sobre a população
Fostamatinib for the treatment of hospitalized adults with COVID-19 A randomized trial	Falta de informação sobre a população
Subcutaneous sarilumab in hospitalized patients with moderate-severe COVID-19 infection compared to the standard care: An open-label randomized clinical trial	Falta de informação sobre a população
A single center, double blind, randomized, placebo-controlled trial of anakinra in adult patients with features of cytokine storm syndrome in COVID-19	Falta de informação sobre a população
Favipiravir in the treatment of patients with SARS-CoV-2 RNA recurrent positive after discharge: A multicenter, open-label, randomized trial	Falta de informação sobre a população
Hydroxychloroquine in mild-to-moderate coronavirus disease 2019: a placebo-controlled double blind trial	Falta de informação sobre a população
Lopinavir-ritonavir and hydroxychloroquine for critically ill patients with COVID-19: REMAP-CAP randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir versus the standard of care in adults hospitalized with COVID-19: A single-centre, randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
Tofacitinib in patients hospitalized with covid-19 pneumonia	Falta de informação sobre a população
Effect of Canakinumab vs Placebo on Survival without Invasive Mechanical Ventilation in Patients Hospitalized with Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial	Falta de informação sobre a população
Efficacy and Safety of Leflunomide for Refractory COVID-19: A Pilot Study	Falta de informação sobre a população
A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19	Falta de informação sobre a população
Mavrilimumab in patients with severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation (MASH-COVID): an investigator initiated, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial	Falta de informação sobre a população
Effects of Ivermectin in Patients With COVID-19: A Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled Clinical Trial	Falta de informação sobre a população
Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial	Falta de informação sobre a população
The dynamics of inflammatory markers in COVID-19 patients treated with levilimab	Falta de informação sobre a população
Evaluation of ivermectin as a potential treatment for mild to moderate covid-19: A double-blind randomized placebo controlled trial in eastern india	Falta de informação sobre a população
Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	Falta de informação sobre a população
Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality among Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial	Falta de informação sobre a população
Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia	Falta de informação sobre a população

TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Multicentre randomised double-blinded placebo-controlled trial of favipiravir in adults with mild COVID-19	Falta de informação sobre a população
Role of interferon therapy in severe COVID-19: the COVIFERON randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
Hydroxychloroquine versus azithromycin for hospitalized patients with COVID-19: Results of a randomized, active comparator trial	Falta de informação sobre a população
RBD-specific polyclonal F(ab') ₂ fragments of equine antibodies in patients with moderate to severe COVID-19 disease: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 2/3 clinical trial	Falta de informação sobre a população
Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients with Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial	Falta de informação sobre a população
Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19	Falta de informação sobre a população
A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia	Falta de informação sobre a população
Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipiravir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial	Falta de informação sobre a população
The preventive effect of Xuebijing injection against cytokine storm for severe patients with COVID-19: A prospective randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial	Falta de informação sobre a população
Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia	Falta de informação sobre a população
Evaluating the effects of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) on the management of severe COVID-19 cases: A randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection	Falta de informação sobre a população
A Randomized, Double-Blind, Multicenter Clinical Study Comparing the Efficacy and Safety of a Drug Combination of Lopinavir/Ritonavir-Azithromycin, Lopinavir/Ritonavir-Doxycycline, and Azithromycin-Hydroxychloroquine for Patients Diagnosed with Mild to Moderate COVID-19 Infections	Falta de informação sobre a população
Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial	Falta de informação sobre a população
A pilot study on intravenous N-Acetylcysteine treatment in patients with mild-to-moderate COVID19-associated acute respiratory distress syndrome	Falta de informação sobre a população
Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial	Falta de informação sobre a população
Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
Therapeutic effects of traditional Chinese medicine (Maxingshigan-Weijing Decoction) on COVID-19: An open-label randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized with COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial	Falta de informação sobre a população

TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Effectiveness of hydrogen peroxide as auxiliary treatment for hospitalized COVID-19 patients in Brazil: preliminary results of a randomized double-blind clinical trial	Falta de informação sobre a população
Intermediate-Dose versus Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: 90-Day Results from the INSPIRATION Randomized Trial	Falta de informação sobre a população
Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Convalescent Plasma Versus Standard Plasma in Coronavirus Disease 2019 Infected Hospitalized Patients in New York: A Double-Blind Randomized Trial	Falta de informação sobre a população
Effect of a Single High-Dose Vitamin D3 on the Length of Hospital Stay of Severely 25-Hydroxyvitamin D-Deficient Patients with COVID-19	Falta de informação sobre a população
Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with covid-19	Falta de informação sobre a população
The use of intravenous immunoglobulin gamma for the treatment of severe coronavirus disease 2019: a randomized placebo-controlled double-blind clinical trial	Falta de informação sobre a população
Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe covid-19	Falta de informação sobre a população
Bromhexine Hydrochloride Tablets for the Treatment of Moderate COVID-19: An Open-Label Randomized Controlled Pilot Study	Falta de informação sobre a população
Efficacy of Huoxiang Zhengqi dropping pills and Lianhua Qingwen granules in treatment of COVID-19: A randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: A multicenter randomized controlled study	Falta de informação sobre a população
Remdesivir use compared with supportive care in hospitalized patients with severe COVID-19: A single-center experience	Falta de informação sobre a população
Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial	Falta de informação sobre a população
Auxora versus standard of care for the treatment of severe or critical COVID-19 pneumonia: Results from a randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
Guideline-Based Chinese Herbal Medicine Treatment Plus Standard Care for Severe Coronavirus Disease 2019 (G-CHAMPS): Evidence From China	Falta de informação sobre a população
Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support among Critically Ill Patients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial	Falta de informação sobre a população
La ivermectina no redujo el tiempo de resolución de los síntomas en adultos con COVID-19 leve	Falta de informação sobre a população
Remdesivir como tratamento para COVID-19	Falta de informação sobre a população
Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19.	Falta de informação sobre a população
Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report.	Falta de informação sobre a população

TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial	Falta de informação sobre a população
Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID).	Falta de informação sobre a população
A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19.	Falta de informação sobre a população
A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.	Falta de informação sobre a população
A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β -1a in Treatment of Severe COVID-19	Falta de informação sobre a população
Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size.	Falta de informação sobre a população
Metoprolol in Critically Ill Patients With COVID-19	Falta de informação sobre a população
The efficacy of corticosteroids therapy in patients with moderate to severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter, randomized, open-label trial	Falta de informação sobre a população
An open-label randomized controlled trial evaluating the efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine in severe COVID-19 patients	Falta de informação sobre a população
Efficacy of chloroquine versus lopinavir/ritonavir in mild/general COVID-19 infection: a prospective, open-label, multicenter, randomized controlled clinical study	Falta de informação sobre a população
COVID-19 among fit patients with CLL treated with venetoclax-based combinations.	Falta de informação sobre a população
Umifenovir in hospitalized moderate to severe COVID-19 patients: A randomized clinical trial	Falta de informação sobre a população
A randomized controlled clinical trial on efficacy and safety of anakinra in patients with severe COVID-19	Falta de informação sobre a população
Subcutaneous administration of interferon beta-1a for COVID-19: A non-controlled prospective trial.	Falta de informação sobre a população
Mycobacterium vaccae Nebulization in the Treatment of COVID-19: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	Falta de informação sobre a população
Evaluation of adalimumab effects in managing severe cases of COVID-19: A randomized controlled trial.	Falta de informação sobre a população
Nebulized fentanyl for respiratory symptoms in patients with COVID-19 (ventanyl trial).	Falta de informação sobre a população
Efficacy and safety of Xiyanping injection in the treatment of COVID-19: A multicenter, prospective, open-label and randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir or ravidasvir in patients with COVID-19: A randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
Evaluation of the efficacy of sofosbuvir plus daclatasvir in combination with ribavirin for hospitalized COVID-19 patients with moderate disease compared with standard care: a single-centre, randomized controlled trial	Falta de informação sobre a população
Rationale and design of the PRAETORIAN-COVID trial: A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial with valsartan for PRevention of Acute rESpiraTORY dIstress syndrome in hospitaLized patieNts with SARS-COV-2 Infection Disease.	Falta de informação sobre a população
Exploring an Integrative Therapy for Treating COVID-19: A Randomized Controlled Trial	Falta de informação sobre a população

TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Remdesivir in The Treatment of COVID-19	Falta de informação sobre a população
Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Neutralizing Antibodies Bamlanivimab and Etesevimab in Patients With Mild to Moderate COVID-19 Infection	Falta de informação sobre a população
Use of intravenous immunoglobulin therapy reduces progression to mechanical ventilation in COVID-19 patients with moderate to severe hypoxia	Falta de informação sobre a população
Randomized, Multi-Center, Double-Blinded, Placebo Controlled Safety and Early Efficacy Trial of Cryopreserved Cord Blood Derived T-Regulatory Cell Infusions (CK0802) in the Treatment of COVID-19 Induced ARDS. (RESOLVE Trial)	Falta de informação sobre a população
Anti-gm-csf monoclonal antibody gimsilumab improved ventilator-free survival, decreased hospitalization length, and prevented nt-probnp rise in invasively ventilated patients with hyperinflammatory covid19 pneumonia: A subgroup analysis from the breathe trial suggests neurohormonal role for gm-csf inhibition	Falta de informação sobre a população
Effects of ginger on clinical features and disease severity of patients with severe acute respiratory syndrome due to covid-19: a randomized controlled trial study	Falta de informação sobre a população
Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial	Falta de informação sobre a população
Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: Randomised, placebo-controlled trial	Falta de informação sobre a população
Role of honey and nigella sativa in the management of covid-19: hns-covid-pk trial	Falta de informação sobre a população
The therapeutic efficacy of quercetin in combination with antiviral drugs in hospitalized COVID-19 patients: A randomized controlled trial	Desfechos diferentes
Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial	Desfechos diferentes
Efficacy and safety of a novel antiviral preparation in ICU-admitted patients with COVID-19: A phase III randomized controlled trial	Desfechos diferentes
Efficacy of naproxen in the management of patients hospitalized with COVID-19 infection: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial	Desfechos diferentes
Remdesivir Efficacy in COVID-19 Treatment: A Randomized Controlled Trial	Desfechos diferentes
Randomized Prospective Open Label Study Shows No Impact on Clinical Outcome of Adding Losartan to Hospitalized COVID-19 Patients with Mild Hypoxemia	Desfechos diferentes
Umbilical cord mesenchymal stromal cells as critical COVID-19 adjuvant therapy: A randomized controlled trial	Desfechos diferentes
Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial	Desfechos diferentes
Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: A randomised, double-blinded, placebo-controlled clinical trial	Desfechos diferentes
Colchicine in recently hospitalized patients with COVID-19: A randomized controlled trial (COL-COVID)	Desfechos diferentes

TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Efficacy of a Probiotic Consisting of Lactacaseibacillus rhamnosus PDV 1705, Bifidobacterium bifidum PDV 0903, Bifidobacterium longum subsp. infantis PDV 1911, and Bifidobacterium longum subsp. longum PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial	Desfechos diferentes
An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19	Desfechos diferentes
Interferon β -1b in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial.	Desfechos diferentes
Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia.	Desfechos diferentes
Progesterone in Addition to Standard of Care vs Standard of Care Alone in the Treatment of Men Hospitalized With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized, Controlled Pilot Trial	Desfechos diferentes
Comparing the effectiveness of Atazanavir/Ritonavir/Dolutegravir/Hydroxychloroquine and Lopinavir/Ritonavir/Hydroxychloroquine treatment regimens in COVID-19 patients	Desfechos diferentes
Sofosbuvir and daclatasvir compared with standard of care in the treatment of patients admitted to hospital with moderate or severe coronavirus infection (COVID-19): a randomized controlled trial.	Desfechos diferentes
Mavrilimumab improves outcomes in phase 2 trial in non-mechanically-ventilated patients with severe covid-19 pneumonia and systemic hyperinflammation	Desfechos diferentes
Efficacy and Safety of COVID-19 Convalescent Plasma in Hospitalized Patients: A Randomized Clinical Trial	Desfechos diferentes
Clinical efficacy of nitric oxide nasal spray (NONS) for the treatment of mild COVID-19 infection	Carta ao editor
Defibrotide in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19. Preliminary safety results	Resumos de conferência
Lenzilumab in hospitalized black/ African-American COVID-19 patients: Live-air phase 3 study results	Resumos de conferência
Inhaled beclomethasone in the treatment of early COVID-19: A placebo-controlled, randomized trial	Resumos de conferência
Does hydroxychloroquine prevent symptomatic venous thromboembolism in patients with mild to moderate COVID-19?	Resumos de conferência
Intravenous immunoglobulins decrease the incidence of bacterial secondary infections in severe COVID-19 patients	Resumos de conferência
Results from COVID-Omega-F: A single-blind randomized controlled trial of omega-3 fatty acids in older frail subjects hospitalized in acute geriatric care for COVID-19	Resumos de conferência
RUXCOVID: A phase 3, randomized, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of ruxolitinib in patients with COVID-19-associated cytokine storm	Resumos de conferência
Timing of remdesivir for COVID-19.	Carta ao editor
A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness	Short Communications
AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial.	BRIEF REPORT
Baricitinib: the first immunomodulatory treatment to reduce COVID-19 mortality in a placebo-controlled trial	Desenho de estudo (não randomizado)

TÍTULO	MOTIVO DA EXCLUSÃO
Remdesivir is effective for moderately severe patients: A re-analysis of the first double-blind, placebo-controlled, randomized trial on remdesivir for treatment of severe covid-19 patients conducted in wuhan city	Desenho de estudo (não randomizado)
Effective Chemicals against Novel Coronavirus (COVID-19) in China	Editorial

ANEXOS

ANEXO A – GRÁFICO SISTEMA DE PONTUAÇÃO NEWS2

National Early Warning Score 2 (NEWS 2) – versão brasileira

Parâmetros Fisiológicos	Pontuação						
	3	2	1	0	1	2	3
Frequência respiratória (por minuto)	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
SpO2 % - Escala 1	≤91	92-93	94-95	≥96			
SpO2 % - Escala 2	≤83	84-85	86-87	88-92 ≥93 em ar ambiente	93-94 com oxigênio	95-96 com oxigênio	≥97 com oxigênio
Ar ambiente ou oxigênio?		Oxigênio		Ar Ambiente			
Pressão arterial sistólica(mmHg)	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Pulso (por minuto)	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Consciência				Alerta			Confusão aguda Resposta a voz ou dor Irresponsivo
Temperatura (°C)	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	

National Early Warning Score 2 (NEWS 2) ©Royal College Of Physicians 2017. Adaptação transcultural para português. Brasil, 2018.

Fonte: Oliveira APA, Urbanetto JS, Caregnato RCA. National Early Warning Score 2: adaptação transcultural para o português do Brasil. Rev Gaúcha Enferm. 2020;41:e20190424. doi: <https://doi.org/10.1590/1983-1447.2020.20190424>