



INFORMATIVO GIAC 12, de 14 de abril de 2020

Aos membros do Ministério Público brasileiro

Considerando os questionamentos recebidos pelo gabinete, o GIAC COVID-19 tem a informar o que se segue:

Informação

A pedido da Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde, a Universidade de Brasília com o apoio Organização Pan Americana de Saúde desenvolveu calculadora com o objetivo de projetar a pressão hospitalar por COVID-19 conforme quantidade de casos confirmados de Covid-19 pelo Brasil, Estado e município.

Do lado esquerdo da ferramenta, disponível em: <https://covid-calc.org/>, o gestor deve colocar os parâmetros de acordo com sua realidade para realizar a simulação. O gestor não deve esperar da calculadora mais do que ela pode dar e tem que fazer o monitoramento diário. Como toda calculadora, depende dos parâmetros utilizados. Trata-se de um guia.

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

Informação

O Departamento Penitenciário Nacional (Depen) desenvolveu painel para monitorar casos suspeitos e detectados de COVID19 nos estados. Para cada estado será possível visualizar o "status" em 3 colunas verde (suspeita); vermelha (casos confirmados) e preto (óbitos). Importante salientar que os dados são fornecidos pelas Unidades Federativas e atualizados na medida em que são recebidos pelo Depen.

[Acesso ao painel de monitoramento de casos suspeitos e confirmados de COVID-19 nos sistemas prisionais.](#)

O Depen também divulga painel interativo com medidas adotadas para prevenção do Coronavírus (Covid-19) no sistema penitenciário brasileiro. As informações estão disponíveis por região e por unidade federativa e incluem dados como: quais penitenciárias suspenderam visitas, quais possuem suspeitos e diagnosticados com a doença, instruções normativas criadas ou outras medidas tomadas para prevenção nos estados, entre outras informações.

[Acesso ao painel de normas implementadas e medidas contra o COVID -19 pelos sistema prisionais.](#)

Fonte: <http://depen.gov.br/DEPEN/covid-19-painel-de-monitoramento-dos-sistemas-prisionais>

Informação

O Ministério da Saúde encaminhou ao GIAC o Informe Diário de Evidências/COVID19 (anexo), referente aos dias 13 e 14 de abril de 2020, elaborado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde/MS com estudos e protocolos acerca de diferentes medicamentos.

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

Informação

O Ministério da Saúde atua com o conceito de Dados e Ciência Aberta. Todas as informações são públicas, resguardada a privacidade individual prevista na Lei nº 12.527 e na Lei 13.709. Os dados estão sendo aprimorados diariamente, pois não havia sistemas, fichas e instrumentos específicos para o COVID-19. Sugestões para o aprimoramento podem ser enviadas para coe@saude.gov.br.

01. Serviço: Portal do Coronavírus

Endereço: www.saude.gov.br/coronavirus

02. Serviço: Painel de Casos e Óbitos do Brasil

Endereço: <https://covid.saude.gov.br/>

03. Serviço: Boletim Epidemiológico do COE - em PDF para impressão

Endereço: <https://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>

04. Serviço: Painel de Leitos e Insumos (máscaras, luvas, óculos, avental, teste rápido, etc)

Endereço: <https://covid-insumos.saude.gov.br/paineis/insumos/painel.php>

05. Serviço: Sistema para notificação de casos de COVID-19

Endereço: <https://notifica.saude.gov.br/>

06. Serviço: Contratos estabelecidos para resposta ao Coronavírus

Endereço: <https://saude.gov.br/contratos-coronavirus>

07. Serviço: Peças de campanha contra o Coronavírus

Endereço: <https://www.saude.gov.br/campanhas/46452-coronavirus>

08. Serviço: Portarias publicadas sobre o COVID-19 até 10/04/2020

Endereço: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/03/Portarias-publicadas-sobre-COVID.pdf>

09. Serviço: Distribuição de testes rápidos de Coronavírus (para uso a partir do 8º dia de doença)

Endereço: <https://coronavirus.saude.gov.br/distribuicao-de-testes>

10. Serviço: Portal de saúde sem fake news para combater a desinformação

Endereço: <https://www.saude.gov.br/fakenews>

11. Serviço: Cadastro de estudantes - Apoiar SUS - O Brasil Conta Comigo - Acadêmico

Endereço: <http://sgtes.unasus.gov.br/apoiasus/>

12. Serviço: Cadastro de colaboradores - Pessoa Física ou Jurídica

Endereço: <http://sgtes.unasus.gov.br/apoiasus/>

13. Serviço: Aplicativo Coronavírus-SUS para aparelhos da Apple (iPhone e iPad)

Endereço: <https://apps.apple.com/br/app/di%C3%A1rio-da-sa%C3%BAde/id1408008382>

14. Serviço: Aplicativo Coronavírus-SUS para aparelhos Android (telefones e tablets)

Endereço: <https://play.google.com/store/apps/details?id=br.gov.datasus.guardioes>

Fonte: Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

1 - Diretrizes da ANVISA para evitar a chegada do COVID-19 no país, através de passageiros, portos e aeroportos:

Resposta: Considerando o surgimento do novo vírus SARS-CoV-2, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) passou a adotar recomendações e ações, tendo em vista sua atuação nos aeroportos, portos e fronteiras, baseadas no Regulamento Sanitário Internacional e nas Resoluções de Diretoria Colegiada publicadas (Resolução – RDC 02 de 2003 e Resolução - RDC 21 de 2008 e Resolução - RDC 72 de 2009). Dentre as ações desencadeadas para atuação da vigilância sanitária nos pontos de entrada, em decorrência da situação de ESPII e ESPIN declarada, estão:

- observar e acompanhar as orientações da OMS para pontos de entrada;
- assegurar adequada cobertura de atividades de vigilância sanitária no Aeroporto Internacional de Guarulhos, que concentra o maior volume de chegada de voos internacionais;
- instituição de plantão 24h, para a vigilância sanitária em aeroportos internacionais, que recebem voos internacionais noturnos (período de 16:30 às 07:00);
- intensificar a vigilância de casos suspeitos da COVID-19 nos pontos de entrada, para orientação imediata quanto ao isolamento domiciliar e reporte aos órgãos de vigilância epidemiológica, conforme vínculo de transmissão local ou comunitária;
- disponibilizar e monitorar avisos sonoros em inglês, português, mandarim e espanhol sobre sinais e sintomas e cuidados básicos, como lavagem regular das mãos, cobertura da boca e nariz ao tossir e espirrar.
- Intensificar os procedimentos de limpeza e desinfecção nos terminais e meios de transporte, reforçando a utilização de EPI - Equipamento de Proteção Individual, conforme disposto na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 56, de 6 de agosto de 2008. Os trabalhadores que realizam esta atividade devem ser alertados para terem maior atenção ao disposto nesta resolução;
- reforçar o uso de Equipamento de Proteção Individual para os trabalhadores que realizam esgotamento sanitário dos meios de transporte e fossa séptica;
- sensibilizar as equipes de vigilância sanitária e dos postos médicos dos pontos de entrada para a definição de casos suspeitos e recomendações de isolamento domiciliar. A utilização de Equipamento de Proteção Individual (EPI) para precaução padrão, por contato e gotículas, deve ser seguida conforme orientações definidas pelo Ministério da Saúde;
- o isolamento deve ser indicado por um período de 14 dias a todos os casos suspeitos sintomáticos;
- o isolamento poderá ser realizado no ambiente hospitalar ou domiciliar, conforme quadro clínico apresentado;
- os viajantes que forem classificados como casos suspeitos devem ser orientados a utilizar máscara;
- A ANVISA deve emitir o Termo de Controle Sanitário do Viajante informando o embarque não autorizado do caso suspeito para a empresa do meio de transporte que realizaria o trajeto final da viagem. O caso suspeito deve ser isolado na cidade de trânsito, nesse caso, a Polícia Federal pode ser contatada para auxílio no cumprimento dessa determinação, nos termos da Portaria Interministerial nº 5;

- o viajante deve ser notificado sobre a medida de isolamento conforme modelo presente no Anexo II da Portaria MS/GM nº 356 de 11 de março de 2020;
- atentar para as possíveis solicitações de listas de viajantes, de voos e embarcações, visando a investigação de casos suspeitos e seus contatos, adotando as providências pertinentes, de acordo com fluxo definido junto ao Ministério da Saúde;
- atualização dos Planos de Contingência para capacidade de resposta, observando o disposto na orientação interna (Orientação de Serviço nº 76, de 7 de outubro de 2019) e a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 307, de 27 de setembro de 2019;
- as administradoras dos terminais devem ampliar a quantidade dos locais para higienização das mãos ou disponibilizar pontos com álcool em gel. É importante que os locais disponham de sabonete e água corrente para estimular a correta higienização das mãos e papel toalha para secagem adequada;
- para orientações específicas a viajantes, consultar Boletim Epidemiológico nº 05;
- divulgar o Protocolo para Enfrentamento da COVID-19 em Portos, Aeroportos e Fronteiras.

A ANVISA enviou ao Gabinete Integrado de Acompanhamento à Epidemia Covid-19 (GIAC COVID-19) a Nota Técnica nº 30/2020/SEI/GIMTV/GGPAF/DIRE5/ANVISA, na qual esclarece que, de acordo com orientação da OMS, a triagem, checagem de temperatura e monitoramento de passageiros é um método de “eficácia incerta, uma vez que indivíduos afebris durante período de incubação ou fazendo uso de antitérmicos podem não ser detectados por meio desta medida”. Em outras palavras, “o investimento é considerado alto quando ainda não se tem conhecimento completo em relação à possibilidade de consumo de recursos importantes do sistema de saúde para manejo de casos de outras infecções respiratórias como influenza e resfriados”. Por esse motivo, conclui que “a triagem de entrada e saída de infecções em viajantes não é recomendada, devido à falta de efetividade dessas medidas na identificação de viajantes infectados e/ou assintomáticos”.

A Autarquia também informou que “a triagem de passageiros por meio de medição de temperatura não está prevista em nenhum dos protocolos da Organização Mundial da Saúde e do Ministério da Saúde para o combate ao COVID-19”, bem como que esse procedimento “pode atrapalhar a movimentação de passageiros, ocasionando aglomerações desnecessárias”, sendo que evitar a aglomeração de pessoas é a principal recomendação para o combate à pandemia.

Assim, estão sendo utilizados, para essa finalidade, outros meios de abordagem de voos provenientes de áreas afetadas, conforme protocolos disponíveis em: <http://portal.anvisa.gov.br/coronavirus/protocolos>.

Ainda de acordo com a ANVISA, a estratégia mais eficaz para a contenção e mitigação da pandemia é o isolamento social, não havendo indicação técnica confiável de realização de barreiras sanitárias em portos ou aeroportos.

A ANVISA, remeteu ademais, ao GIAC, uma síntese desses protocolos implementados (despacho 232/2020), os quais incluem a abordagem dos voos internacionais com passageiros notificados como casos suspeitos, a implementação de plantões 24 horas em aeroportos com voos internacionais noturnos, orientação e fiscalização quanto aos procedimentos de limpeza e desinfecção em aeroportos, orientação para utilização de EPI's pelos trabalhadores aeroportuários, orientação e fiscalização das concessionárias de aeroportos para ampliação dos locais com produtos para higienização das mãos, orientação e fiscalização das companhias aéreas quanto aos produtos de uso pessoal, tais como mantas, fones de ouvido, etc.

Atividades a serem realizadas nos aeroportos internacionais:

- os avisos sonoros com as orientações sobre sinais e sintomas da COVID-19 e cuidados básicos como lavagem regular das mãos, cobertura da boca e nariz ao tossir e espirrar devem ser lidos em todos os

voos internacionais pela tripulação antes do pouso e desembarque internacional conforme texto abaixo no idioma português, inglês, espanhol e mandarim.

Idioma Português:

Se você tiver febre, tosse ou dificuldade para respirar, em até 14 dias após viagem para o exterior, você deve procurar a unidade de saúde mais próxima e informar a respeito da sua viagem. Para proteger sua saúde, siga medidas simples: lave as mãos frequentemente com água e sabão, se não houver água e sabão, use álcool gel; cubra o nariz e a boca com lenço descartável ao tossir ou espirrar; descarte o lenço no lixo e lave as mãos; evite aglomerações e ambientes fechados, procurando mantê-los ventilados; não compartilhe objetos de uso pessoal, como talheres, pratos, copos ou garrafas.

- Divulgação quanto às recomendações de EPI para os servidores da Receita Federal, Polícia Federal e Vigiairo e demais trabalhadores que estão em contato direto com viajantes;
- recomenda-se que os servidores e trabalhadores que têm contato direto com viajantes mantenham distância de, pelo menos, 2 metros com outras pessoas, especialmente de quem esteja tossindo ou espirrando;
- a distância de 2 metros também deverá ser observada entre os viajantes, enquanto aguardam em filas para os procedimentos de check-in e embarque;
- considerando a redução do número de viajantes nos voos comerciais, imposta pelas medidas de distanciamento social adotadas até o momento, recomenda-se que as companhias aéreas, sempre que possível, aloquem os viajantes distantes uns dos outros dentro das aeronaves;
- as companhias aéreas devem ser orientadas a atender rigorosamente ao disposto no Art. 34 da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 2, de 8 de janeiro de 2003, em relação aos cuidados com os objetos para uso pessoal, como mantas, travesseiros e fones de ouvido;
- a ANVISA deve realizar abordagem em voos priorizando aqueles com passageiros com sintomas compatíveis com a definição de caso suspeito;
- a ANVISA deve monitorar a transmissão dos avisos sonoros nas áreas de desembarque e dentro das aeronaves;
- o comandante ou agente autorizado pela companhia aérea deve entregar a Declaração Geral da Aeronave, completamente preenchida, de todos os voos internacionais que chegam no Brasil, à autoridade sanitária do aeroporto;
- na identificação de passageiro que atende a definição de caso suspeito a bordo da aeronave, a ANVISA deve utilizar um instrumento simplificado para coleta de dados dos contatos próximos, incluindo comissários de bordo, de passageiros do voo, contendo o nome do viajante, cidade de residência, telefone, e-mail e assento na aeronave;
- quem for enquadrado como caso suspeito da COVID-19 será avaliado pela equipe médica e determinado isolamento domiciliar de 14 dias quando em bom estado geral de saúde. O viajante deve ser orientado a utilizar máscara no deslocamento até seu domicílio e procurar assistência à saúde no caso de piora do estado geral, especialmente falta de ar;
- no caso de aeronaves com detecção de casos suspeitos, recomenda-se que os argos como travesseiros e mantas dos assentos localizados 2 fileiras à frente e 2 fileiras atrás do caso suspeito e grupo familiar sejam enviadas para higienização em lavanderias hospitalares;
- A ANVISA não recomenda a realização de triagem de temperatura baseada na literatura científica

disponível, de acordo com documento anexo;

- Recomenda-se a difusão de materiais informativos oficiais disponíveis em <https://portal.anvisa.gov.br/coronavirus> e <https://saude.gov.br/saude-de-az/novocoronavirus> para orientação, especialmente visual, sobre sinais, sintomas e cuidados básicos para prevenção da COVID-19, especialmente nas áreas de convergência dos viajantes (p. ex.: fila da imigração e local de retirada de bagagem)

Quanto aos portos, a RESOLUÇÃO Nº 2, DE 25 DE MARÇO DE 2020 do Ministério da Infraestrutura/Comissão Nacional das Autoridades nos Portos emite orientação aos órgãos e entidades públicos nos portos organizados e instalações portuárias sobre a atuação na área de segurança e vigilância sanitária, em virtude da pandemia de Coronavírus (COVID-19).

A Nota Técnica nº 47/2020/SEI/GIMTV/GGPAF/DIRE5/ANVISA dispõe sobre as medidas sanitárias a serem adotadas em portos, frente aos casos do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19).

Quanto aos aeroportos, a Nota Técnica nº 38/2020/SEI/GIMTV/GGPAF/DIRE5/ANVISA dispõe sobre a conveniência e necessidade de fechamento do Aeroporto Internacional de Porto Seguro - **se aplica a qualquer aeroporto**, frente aos casos do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19), constando que “*A Anvisa, indo ao encontro do posicionamento da Organização Mundial da Saúde, se posiciona de maneira contrária ao fechamento do Aeroporto Internacional de Porto Seguro durante a pandemia de COVID-19, uma vez que esta Agência propõe a adoção das medidas sanitárias para mitigação do risco de transmissão do coronavírus já elencadas nesta Nota Técnica*”

O Ministério da Infraestrutura noticiou ter promovido uma reunião do Conselho Nacional de secretários de Transportes (Consetrans), com a presença de 22 representantes de estados e do Distrito Federal. Na ocasião, teria sido acordada "a garantia da livre circulação do transporte de cargas em rodovias federais e estaduais. União e estados também concordaram em ajustar eventuais decretos de restrição a comércio e circulação de bens para garantir a oferta de serviços essenciais de suporte nas estradas, a exemplo de oficinas, borracharias e pontos de alimentação". Também foi prevista a elaboração de um Decreto para padronizar medidas para Portos e Aeroportos.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária publicou a Resolução de Diretoria Colegiada nº 353, de 23 de março de 2020, delegando ao Órgão de Vigilância Sanitária ou equivalente nos Estados e no Distrito Federal a competência para elaborar a recomendação técnica e fundamentada relativamente ao estabelecimento de restrições excepcionais e temporárias por rodovias de locomoção interestadual e intermunicipal.

Fonte: Diário Oficial da União/Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)/Ministério da Infraestrutura. Disponível em:

<http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-353-de-23-de-marco-de-2020-249317428>

[http://portal.anvisa.gov.br/coronavirus](https://portal.anvisa.gov.br/coronavirus)

<http://infraestrutura.gov.br/component/content/article.html?id=960>

2 - Desenvolvimento de vacina para a doença e/ou terapia profilática

Resposta: Em coletiva de imprensa, realizada no dia 1º de abril de 2020, Marcos Pontes, Ministro da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC), informou que está prevista uma chamada pública, por meio do CNPQ, com o investimento de R\$ 20 milhões do Ministério da Saúde (MS) e R\$ 30 milhões do MCTIC, com o objetivo de trabalhar o desenvolvimento de diagnósticos, vacinas, testes clínicos com pacientes, patogênese do vírus, sequenciamento e modelagem. Haverá o lançamento de outra chamada pública com a

Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) de R\$ 50 milhões, na qual se prevê a participação da Rede Nacional de Sequenciamento e o apoio do Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC), trabalhando com cientistas de todo o Brasil na identificação de qualquer mutação do vírus, para que se possa desenvolver vacinas com maior alcance e eficiência. O MCTIC, o Hospital Albert Einstein e o Hospital das Clínicas estão realizando o estudo da soroneutralização, utilizando pessoas que já tiveram o coronavírus, a fim de trabalhar a imunização. Explicou-se, ainda, sobre a iniciativa Rede Vírus do MCTIC, a qual trabalha em ações nacionais e internacionais. A Rede iniciou o estudo com 2.000 moléculas e hoje o número se reduziu para apenas 5 moléculas. Essas moléculas, estudadas pelo Laboratório Nacional de Biociências em Campinas/SP (LNBio), têm a capacidade de interagir com o vírus e cancelar a sua reprodução.

Outrossim, iniciaram-se os testes in vitro, ou seja, com células reais em laboratório. A perspectiva é que, em pouco tempo, se proceda aos testes dos medicamentos com pacientes. O ministro esclareceu não saber ainda o nome dos medicamentos, mas afirmou que os estudos estão bastante adiantados.

Sobre o contato com outros países, Marcos Pontes explicou que o Brasil participa de uma rede internacional junto a 15 países. Todas as pesquisas mencionadas para o desenvolvimento de remédios são feitas em parceria por meio de representantes da área de ciência de cada um deles. Essa parceria possui o objetivo de buscar e compartilhar reagentes, ventiladores, dados de pesquisas e resultados.

Em notícia veiculada pelo site do Ministério da Saúde, em 1º de abril de 2020, informou-se que o Governo Federal destinará R\$ 50 milhões para pesquisas sobre coronavírus. Nesse seguimento, alguns medicamentos terão a sua eficácia testada no tratamento de coronavírus, quais sejam: Cloroquina e a Hidroxicloroquina, usadas contra a malária e doenças autoimunes; combinação de remédios contra HIV, formada por Lopinavir e Ritonavir; combinação de Lopinavir e Ritonavir em conjunto com a substância Interferon beta-1b, usada no tratamento de esclerose múltipla; antiviral Remdesivir, desenvolvido para casos de ebola, sendo este último, o único a não possuir registro no Brasil.

Documentos expedidos acerca do assunto:

[NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS](#) - uso da Cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19. O medicamento será distribuído pelo Ministério da Saúde às Secretarias Estaduais de Saúde, que realizarão o envio aos hospitais de referência de sua região.

A [RESOLUÇÃO - RDC Nº 351, DE 20 DE MARÇO DE 2020](#) - dispõe sobre a atualização das listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e dá outras providências.

A [RESOLUÇÃO - RDC Nº 352, DE 20 DE MARÇO DE 2020](#) - dispõe sobre a autorização prévia para fins de exportação de cloroquina e hidroxicloroquina e de produtos sujeitos à vigilância sanitária destinados ao combate da Covid-19.

A substância hidroxicloroquina já tem medicamentos registrados no Brasil, conforme abaixo:

Nome Comercial - Registro - Empresa

Papilup-1058309600062-45.992.062/0001-65 GERMED FARMACEUTICA LTDA

Plaquinol-183260379-10.588.595/0010-92 SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA

Reuquinol-101180162-62.462.015/0001-29 APSEN FARMACEUTICA S/A

Sulfato de Hidroxicloroquina-183260297-10.588.595/0010-92 SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA

Todos os registros são de comprimidos de 400mg. Entretanto, ressalta-se que estes medicamentos não tem indicação aprovada para tratamento ou prevenção de COVID-19. O produto é indicado para o tratamento de:

- afecções reumáticas e dermatológicas (reumatismo e problemas de pele);
- artrite reumatoide (inflamação crônica das articulações);
- artrite reumatoide juvenil (em crianças);
- Lúpus eritematoso sistêmico (doença multissistêmica);
- Lúpus eritematoso discoide (lúpus eritematoso da pele);
- Condições dermatológicas (problemas de pele) provocadas ou agravadas pela luz solar.

A veiculação por parte da imprensa de que o produto curaria o COVID-19, que não encontra amparo em estudos conclusivos, aparentemente causou grande aumento na procura desses medicamentos, colocando em risco a sua disponibilidade para pacientes que já fazem uso regular dos mesmos, para tratamento das doenças descritas acima.

Existem estudos preliminares que, embora sejam promissores, não são suficientes para comprovar ação eficaz do produto contra COVID-19. Por este motivo, a ANVISA publicou uma nota em seu Portal expondo a situação e esclarecendo que não há recomendação para utilização em pacientes infectados por COVID-19, nem como forma de prevenção à contaminação.

A ANVISA aguarda a realização de mais estudos que possam confirmar ou rejeitar a eficácia de hidroxiclороquina para tratamento de COVID-19, bem como sobre como seria a dose, se haveria contraindicações, em qual estágio da doença o medicamento poderia ser utilizado e quais seriam as contraindicações. Havendo mais estudos e se eles de fato confirmarem a indicação, uma das empresas detentoras do registro do medicamento poderia solicitar a inclusão de nova indicação terapêutica do medicamento. A Autarquia informou que não pode aprovar indicações novas para o medicamento sem que haja uma solicitação por parte das empresas detentoras do registro, com estudos conclusivos quanto à indicação que se propõe. Ressaltou, por fim, que tem buscado informar à população da situação por meio dos seus canais de contato, principalmente de forma a evitar a automedicação, pois medicamentos à base de hidroxiclороquina podem causar efeitos adversos graves e interação com outros medicamentos, e ainda o fato de que várias pessoas têm buscado comprar este produto pode levar a um desabastecimento, com desassistência para pacientes que já fazem uso dele para situações também graves, e cuja interrupção do tratamento poderá gerar consequências severas e irreversíveis. Além disso, sem prejuízo do que foi acima exposto, o órgão está avaliando eventuais outras medidas sobre o assunto tendo em vista sua relevância para a população.

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); Ministério da Saúde. Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Nota+T%C2%B4cnica+sobre+Cloroquina+e+Hidroxiclороquina.pdf/659d0105-60cf-4cab-b80a-fa0e29e2e79>

http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/covid-19-esclarecimentos-sobre-hidroxiclороquina-e-cloroquina/21920.

<https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46634-governo-do-brasil-destina-r-50-milhoes-para-pesquisas-sobre-coronavirus>

Resposta: O MPT tem acompanhado todos os projetos de lei e propostas normativas nas relações de trabalho, com ampla articulação com os Congressistas, Ministério da Economia, Subsecretaria da Previdência e do Trabalho, e outros setores governamentais, inclusive em relação a eventuais Medidas Provisórias, que são de competência do Executivo, seja na discussão prévia, seja com apresentação de emendas supressivas ou modificativas, a posteriori, como ocorreu nos casos da MP 905 e MP 927, entre outras.

Com relação à suspensão dos contratos de trabalho e concessão de seguro-desemprego para os trabalhadores, ou equiparação do distanciamento social a incapacidade para o trabalho para fins de auxílio-doença, estas questões foram tratadas pela MP 936 de 01.04.2020. O MPT, por intermédio de seus Grupos de Trabalho, está analisando o conteúdo da MP 936, seja para apresentação de emendas supressivas, modificativas ou mesmo para eventual discussão no âmbito do Judiciário, em sede de controle de constitucionalidade ou convencionalidade, como efetuado em relação às demais MPs.

Fonte: Ministério Público do Trabalho.

http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2020/Mpv/mpv936.htm

4 - Repasse orçamentário do Governo Federal aos Estados

Resposta: Sobre transferências de recursos aos Estados, foram encontradas as seguintes publicações no DOU:

PORTARIA Nº 662, DE 1º DE ABRIL DE 2020

Publicado em: 03/04/2020 | Edição: 65 | Seção: 1 | Página: 113

Órgão: Ministério da Saúde/Gabinete do Ministro

Estabelece regras de forma excepcional para as transferências de recursos do Bloco de Custeio - Grupo de Atenção de Média e Alta Complexidade Ambulatorial e Hospitalar - MAC pelo período de 90 (noventa) dias.

MEDIDA PROVISÓRIA Nº 939, DE 2 DE ABRIL DE 2020

Publicado em: 02/04/2020 | Edição: 64-B | Seção: 1 - Extra | Página: 1

Órgão: Atos do Poder Executivo

Abre crédito extraordinário, em favor de Transferências a Estados, Distrito Federal e Municípios, no valor de R\$ 16.000.000.000,00, para os fins que especifica.

Fonte: Diário Oficial da União.

5 - Fechamento de vias terrestres intermunicipais e interestaduais (bloqueios sanitários)

Resposta: Lista-se, abaixo, os atos expedidos acerca do assunto.

[PORTARIA Nº 8, DE 2 DE ABRIL DE 2020](#) - dispõe sobre a restrição excepcional e temporária de entrada

no País de estrangeiros provenientes dos países que relaciona, conforme recomendação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

[RESOLUÇÃO Nº 7.653, DE 31 DE MARÇO DE 2020](#) - revisar e consolidar as medidas em resposta à emergência de saúde pública no âmbito do transporte aquaviário e das instalações portuárias em razão da epidemia do coronavírus (COVID-19);

[MEDIDA PROVISÓRIA Nº 926, DE 20 DE MARÇO DE 2020](#) - altera a Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020. As alterações têm como objetivo impedir que os insumos necessários à população sejam afetados com a paralisação de serviços em todo o país. Dispõe que a restrição temporária e excepcional de locomoção interestadual e intermunicipal seja embasada em fundamentação técnica da Anvisa. Caberá ao Presidente da República indicar quais os serviços públicos e atividades essenciais que deverão ter o exercício e funcionamento resguardados. Estabelece regramentos que visam a desburocratizar e flexibilizar os procedimentos de licitação e de sua eventual dispensa para a aquisição dos bens acima descritos, com a finalidade de conferir a necessária agilidade ao gestores, principalmente do Sistema Único de Saúde, para fazer frente a uma crescente demanda de leitos, equipamentos, medicamentos, estrutura física, serviços de saúde, além de outras demanda;

[PORTARIA Nº 47, DE 26 DE MARÇO DE 2020](#) - dispõe sobre a restrição excepcional e temporária de entrada no País de estrangeiros por transporte aquaviário, conforme recomendação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

[PORTARIA Nº 149, DE 27 DE MARÇO DE 2020](#) - dispõe sobre restrição excepcional e temporária de entrada no País de estrangeiros, conforme recomendação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);

[PORTARIA Nº 152, DE 27 DE MARÇO DE 2020](#) - dispõe sobre a restrição excepcional e temporária de entrada no País de estrangeiros, conforme recomendação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

[RESOLUÇÃO Nº 5.875, DE 17 DE MARÇO DE 2020](#) - dispõe sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus responsável pelo surto de 2019/2020, no âmbito do serviço de transporte rodoviário interestadual e internacional de passageiros.

[Nota Técnica nº 47/2020/SEI/GIMTV/GGPAF/DIRE5/ANVISA](#) - dispõe sobre as medidas sanitárias a serem adotadas em portos, frente aos casos do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19);

[Nota Técnica 40/2020 - GIMTV/GGPAF/DIRE5/ANVISA](#) - dispõe sobre as medidas sanitárias a serem adotadas em passagem de fronteira terrestre e veículo terrestre, frente aos casos do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19);

[Nota Técnica nº 38/2020/SEI/GIMTV/GGPAF/DIRE5/ANVISA](#) - dispõe sobre as medidas sanitárias a serem adotadas em aeroportos e aeronaves, frente aos casos do novo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19).

[Nota Técnica 8/2020 - GIMTV/GGPAF/DIRE5/ANVISA](#) - dispõe sobre as medidas sanitárias a serem adotadas em pontos de entrada, frente aos casos do novo coronavírus (2019-nCov).

Fonte: Diário Oficial da União/Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

6 - Uniformização das recomendações para teletrabalho e serviços essenciais

Resposta: O MPT, por intermédio do Grupo de Trabalho Nacional - GT COVID 19, envidará esforços, conjuntamente com os demais ramos do MP Brasileiro, perante o Governo Federal, para articular e uniformizar as questões em torno do teletrabalho dos servidores públicos, bem como demais questões em torno da

necessidade de adoção das medidas de proteção e isolamento social em face da pandemia da COVID-19, como a revisão dos métodos e formas de frequência, principalmente com a maior ampliação possível do trabalho remoto.

Fonte: GIAC/Ministério Público do Trabalho.

7 - Restrição temporária e excepcional de locomoção

Resposta: A Agência Nacional de Vigilância Sanitária publicou a Resolução de Diretoria Colegiada nº 353, de 23 de março de 2020, delegando ao Órgão de Vigilância Sanitária ou equivalente nos Estados e no Distrito Federal a competência para elaborar a recomendação técnica e fundamentada relativamente ao estabelecimento de restrições excepcionais e temporárias por rodovias de locomoção interestadual e intermunicipal.

Fonte: Diário Oficial da União. Disponível em:

<http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-353-de-23-de-marco-de-2020-249317428>

8 - Tratativas em relação aos brasileiros que estão no exterior

Resposta: O Ministério Público Federal transmite ao Ministério das Relações Exteriores as comunicações relativas a brasileiros retidos no exterior para que este órgão tome as providências cabíveis para viabilizar o retorno dos cidadãos ao território brasileiro.

Fonte: Secretaria de Cooperação Internacional do Ministério Público Federal (SCI).

9 - Informações oficiais do MS sobre aquisição de EPI'S

Resposta: Segundo o Ministério da Saúde, a VALE se comprometeu a doar quase 16 milhões de unidades de EPIs e 5 milhões de testes rápidos. Essa operação da VALE vai envolver 14 aeronaves com equipamentos, 12 aviões cargueiros e 2 aviões de carreira para trazer a doação da China para o Brasil. Já estão no Brasil 8,8 milhões de EPIs (entre máscaras cirúrgicas e N95, óculos de proteção, luvas e aventais) e também 2,5 milhões de testes rápidos, metade da doação de testes rápidos. Chegou uma parte da doação em 30/03 (500 mil testes rápidos). No dia 09/04 chegaram ao Brasil 1 milhão de máscaras cirúrgicas, 2.250 óculos de proteção e mais 1 milhão de testes rápidos. Em 11/04, o MS recebeu 286 mil máscaras N95; 3.160.000 de máscaras cirúrgicas; 216 mil luvas; 450 mil aventais e 2.250 óculos de proteção. Está previsto para 13/04 a chegada ao Brasil de um avião com 1 milhão de testes rápidos.

Em consulta ao site da VALE, há notícia que confirma a chegada do avião noticiado pelo MS com testes rápidos e EPIs:

Quarto avião com insumos comprados pela Vale na China chega ao Brasil.

Mais um cargueiro aterrissou na madrugada desta segunda (13/04), no Aeroporto Internacional de Guarulhos (SP), com insumos comprados pela Vale na China para o combate à disseminação do novo coronavírus (Sars-Cov-2), que provoca a Covid-19. Na carga, estavam 660 mil máscaras N95, a mais indicada para o uso em ambientes contaminados pelo vírus; 2,76 milhões de máscaras cirúrgicas descartáveis e quase 400 mil aventais, além de mais 1 milhão de kits de teste rápido.

Fonte: Entrevista coletiva de 13/04/2020.

10 - Aquisição de equipamentos de respiração/ventiladores.

No dia 13/04, o Ministério da Saúde assinou um novo contrato para aquisição de mais 4 mil respiradores com a Intermed. É o segundo contrato que o Ministério firma na última semana, totalizando 11.000 respiradores adquiridos/contratados até o momento com as empresas nacionais (no dia 10/04 havia sido firmado contrato com a Magnamed para produção de 6.500 respiradores).

- Além disso, recebeu, também em 13/04, mais 13 respiradores da Receita Federal que estavam sendo importados.

- Cenário atual dos respiradores: dos 540 respiradores que foram alocados, 340 respiradores já estão instalados e funcionando nos diversos estados. 60 respiradores recebidos da Receita Federal, na semana passada, também já foram distribuídos e já estão em funcionamento (Estados beneficiados –Macapá - 10, Fortaleza - 30 e Manaus - 20).

RESPIRADORES E AÇÃO DO SISTEMA “S”

O Senai adotou uma iniciativa de fazer manutenção e conserto de equipamentos/respiradores que não estavam funcionando.

- A estimativa do Senai, em um primeiro levantamento, é que existem entre 3.500 e 4.000 unidades de respiradores a serem consertados no Brasil. O Senai instalou 35 pontos de manutenção em diversos estados da Federação.

- A logística de transporte desses equipamentos que precisam de conserto está sendo conduzida pelo Ministério da Defesa.

- Até o dia 12/03, já haviam sido enviados para conserto 600 respiradores. Desses, 90 estão em calibração e 100 já foram consertados e serão devolvidos para os hospitais de origem.

- Todos os pedidos de concerto/manutenção desses equipamentos para qualquer interessado podem ser feitos no site do SENAI (www.senai.br/respiradores ou <https://www.senairs.org.br/solicitacao-de-manutencao>).

Fonte: Coletiva de Imprensa do Ministério da Saúde - 13/04/2020

11 - Qual a orientação sanitária nacional acerca das notificações de casos suspeitos de Covid-19? Devem ser notificados apenas os casos hospitalizados ou que buscaram atendimento junto a Unidades de Saúde? Há obrigação de ser notificado o caso de suspeito por contato com pacientes contaminado pelo Covid-19?

Segundo o PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO DO CORONAVÍRUS (COVID-19) NA ATENÇÃO PRIMÁRIA À SAÚDE, é mandatória a notificação imediata de caso de Síndrome Gripal - SG, via plataforma do e-SUS VE (<https://notifica.saude.gov.br>).

Casos notificados de SG, que posteriormente apresentaram teste para COVID-19 positivo, devem ser renotificados como casos confirmados, informando o resultado do teste. Também é considerado caso confirmado de COVID-19 a pessoa com SG e histórico de contato próximo ou domiciliar, nos últimos 7 dias

antes do aparecimento dos sintomas, com caso confirmado laboratorialmente para COVID-19 e para o qual não foi possível realizar a investigação laboratorial específica. Pessoas com SG e exame negativo para COVID-19 são consideradas casos descartados.

Além da notificação, as informações de todos os pacientes com Síndrome Gripal devem ser registradas no prontuário para possibilitar a longitudinalidade e a coordenação do cuidado, assim como realizar eventual investigação epidemiológica e posterior formulação de políticas e estratégias de saúde. É preciso atentar para o uso do CID-10 correto sempre que disponível no sistema de registro. O CID-10 que deve ser utilizado para Síndrome Gripal inespecífica é o J11. Os CID-10 específicos para infecção por coronavírus são o U07.1 - Infecção pelo novo Coronavírus (COVID-19) ou o B34.2 - Infecção por coronavírus de localização não especificada. Nos casos em que haja também classificação por CIAP, pode-se utilizar o CIAP-2 r74 (Infecção aguda de aparelho respiratório superior).

Fonte: Pág. 21, 3.8 NOTIFICAÇÃO IMEDIATA, disponível em:

<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/08/20200408-ProtocoloManejo-ver07.pdf>

12 - O informativo nº 3 esclarece que todos os estados receberão R\$ 2 per capita. Estão em estudos questões como o uso de emendas parlamentares, possibilidade de sua antecipação, aporte de recursos para secretarias municipais etc.?

A PORTARIA Nº 774, DE 9 DE ABRIL DE 2020, estabelece recurso do Bloco de Custeio das Ações e dos Serviços Públicos de Saúde no montante de R\$ 3.944.360.944,06 (três bilhões, novecentos e quarenta e quatro milhões, trezentos e sessenta mil, novecentos e quarenta e quatro reais e seis centavos), a ser disponibilizado em parcela única aos Estados, Distrito Federal e Municípios, conforme abaixo:

I - R\$ 224.083.186,00 (duzentos e vinte e quatro milhões, oitenta e três mil e cento e oitenta e seis reais) - referente a competência financeira fevereiro de 2020 do Piso de Atenção Básica-PAB, conforme anexo I.

II - R\$ 3.720.277.758,06 (três bilhões, setecentos e vinte milhões, duzentos e setenta e sete mil, setecentos e cinquenta e oito reais e seis centavos) - referente a 1/12 (um doze avos) do Limite Financeiro anual do Grupo de Média e Alta Complexidade Ambulatorial e Hospitalar dos Estados, Distrito Federal e Municípios.

Segundo o Ministério da Saúde, em Coletiva de Imprensa, realizada em 13/04/2020, o critério de distribuição do recurso foi a transferência dos valores que os Estados recebem para alta e média complexidade. Tomou-se tudo o que o MS repassa de recursos para média e alta complexidade de saúde e utilizaram como parâmetro/referência.

Para os municípios que não recebem valores para média e alta complexidade de saúde, o aporte se deu a partir dos valores que recebem para atenção primária em saúde, de sorte que todos os estados e municípios receberam recursos. Existem municípios reclamando porque, no momento, alguns estão com maior número de casos de coronavírus do que outros municípios, mas a intenção do MS foi contemplar a todos no sentido de que mesmo os que ainda não têm casos ou têm poucos casos, possam equipar sua rede de saúde, se preparar para eventual crescimento da demanda, adquirindo os equipamentos e insumos necessários ao enfrentamento do COVID, antecipando recursos para todos, indistintamente;

Até o presente momento, os recursos totais investidos para o enfrentamento da COVID pelo Governo Federal alcança a marca de 12 bilhões de reais – empenhados e/ou transferidos

Já foram feitas/expedidas duas portarias prevendo aportes: uma de 400 milhões de reais (para Fundos Estaduais

de Saúde) e a outra de 600 milhões (Para Estados e Municípios, com prevalência para esses últimos).

Fonte: PORTARIA Nº 774, DE 9 DE ABRIL DE 2020 - <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-774-de-9-de-abril-de-2020-251969714>

Fonte: COLETIVA DE IMPRENSA – covid19 de 13/04/2020

<https://www.youtube.com/watch?v=aRQ5rKgp0B8>

13 - Preocupação que comunidades do interior amazonense se contaminem através de passageiros que se deslocam em linhas de ônibus intermunicipais/interestaduais. Ressalta que são comunidades muito pequenas, sem estrutura para tratamento de casos complexos e muito distantes dos grandes centros.

O Governo do Estado do Amazonas disciplina o deslocamento de ônibus intermunicipal/interestadual no Decreto n. 42.158/2020 Publicado no DOE - AM em 4 abril 2020.

“Art. 1º Fica suspenso, pelo prazo de 15 (quinze) dias, a partir da 0h (zero hora) do dia 06 de abril de 2020, o transporte intermunicipal e interestadual terrestre de pessoas em ônibus e micro-ônibus (públicos e privados), vans e similares, taxis e transporte por aplicativo, inclusive os compartilhados e os tipo lotação.

§ 1º A suspensão de que trata o caput deste artigo não se aplica às pessoas que estejam regressando ao seu domicílio de origem, bem como ao transporte de cargas e de serviços de urgência e emergência em saúde, de segurança pública ou relacionado aos demais serviços públicos essenciais;

§ 2º As pessoas que se enquadrem no § 1º deste artigo, deverão, obrigatoriamente, cumprir as determinações da Organização Mundial de Saúde, em especial, o uso de máscaras e álcool em gel”

Fonte: <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=392597>

Além disso, tendo em vista que Manaus hoje está muito próxima do limite da capacidade de atendimento do sistema de saúde, com a curva de contágio muito acentuada, em Coletiva de Imprensa realizada em 13/04/2020, o MS informou que foram tomadas várias medidas emergenciais, tendo sido determinado que:

- Alocação de profissionais da força nacional que acrescentarão à equipe profissional de atendimento ao longo da semana: 10 enfermeiros, 7 médicos experientes em outras ações do COVID-19 e um número ainda desconhecido de voluntários (SEGES MS está capacitando profissionais e também recrutando profissionais voluntários), que já deverão estar prestando serviços em Manaus até o dia 16; Manaus vai ser a primeira beneficiária do programa de voluntariado cujo chamamento iniciou no mês passado;
- Hospital de Campanha de Manaus liberado para atendimento de referência aos povos indígenas;
- Alocar recursos para abertura de mais 350 leitos no Hospital de Referência de Manaus;
- Abertura de Hospital privado da UNIMED que não estava sendo utilizado, mas que agora estará à disposição do SUS para enfrentamento da COVID-19;
- Os respiradores requisitados da Receita Federal e enviados na semana passada para Manaus (20), já estão em pleno funcionamento.

Fonte: COLETIVA DE IMPRENSA – covid19 de 13/04/2020

Continuam disponíveis para os membros do Ministério Público os atos normativos relacionados à pandemia, coletados pela Casa Civil. São mais de 500 atos, de variados órgãos, disponíveis em :

<https://docs.google.com/spreadsheets/d/1MK0syn9T2AbKfzQpchzqRqAEcy6zXAnK5IxO-qALAT4/edit?usp=sharing>

O GIAC permanece à disposição pelo e-mail pgr-gabinetecovid19@mpf.mp.br ou pelo telefone (61) 99173-6539.

Gabinete Integrado de Acompanhamento à Epidemia do Coronavírus-19

INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19

BUSCA REALIZADA ENTRE 10 E 12 DE ABRIL DE 2020

– 42 ESTUDOS E 17 PROTOCOLOS ENCONTRADOS –

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA

Foram analisados 33 ensaios clínicos registrados (15 nos EUA e 18 na China) que referem a utilização da cloroquina e hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19. Outros 6 estudos profiláticos foram incluídos e analisados separadamente. Dentre os 33 ensaios, 4 relataram que não foram projetados para serem randomizados, 2 eram estudos de braço único e não exigiam randomização, e 27 relataram usar algum tipo de randomização. Os ensaios de tratamento incluíram 12.894 indivíduos, e os de profilaxia 45.400, nem todos os estudos registrados disponibilizaram informações sobre as dosagens dos medicamentos. Os resultados de poucos desses ensaios já estão disponíveis, porém possuem limitações, assim, são necessários mais estudos para confirmar a eficácia e a segurança do uso desses medicamentos. Os autores concluem que na ausência de outras terapias para COVID-19, deve haver um equilíbrio entre o risco-benefício para inclusão de recomendações destes medicamentos em diretrizes nacionais de manejo e na decisão clínica.¹

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR 2, 7/10 critérios foram atendidos, caracterizando-se como moderada qualidade metodológica. O artigo se refere a busca de informações provenientes de ensaios clínicos registrados nos EUA e China, e traz um panorama sobre a forma como os estudos têm sido conduzidos e se os resultados já disponíveis permitem indicar a utilização da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento.

CLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Resultados de segurança (desfechos – eventos adversos leves e graves e descontinuação do tratamento): autores relatam que uma dose mais alta de cloroquina (CQ) (600 mg 2x/dia) por 10 dias (dose total de 12 g) não deve ser recomendada – 25% dos pacientes desse grupo apresentou prolongamento do intervalo QTc (QTc > 500ms), quando comparado ao grupo de baixas doses de CQ (450 mg 2x/dia, no primeiro dia, seguido de 450 mg 1x/dia por mais 4 dias – dose total de 2,7 g em 5 dias). (Obs.: QTc > 500ms = risco aumentado de taquiarritmias ventriculares). Tais resultados forçaram os pesquisadores a interromper prematuramente o recrutamento de pacientes no grupo de doses altas.

Resultados de eficácia (desfecho primário = mortalidade em 28 dias): a avaliação dos desfechos secundários no 6º dia de acompanhamento mostrou que não houve diferenças estatisticamente

significativas entre os 2 grupos, apesar do maior número de mortes ter acontecido no grupo de doses mais altas de CQ. A taxa de mortalidade foi de 13,5% (IC95% = 6,9-23,0%).

Os autores descrevem que o número limitado de participantes (N = 81) ainda não permite estimar um benefício claro em relação à eficácia da CQ em pacientes com síndrome respiratória grave secundária a infecção por SARS-CoV-2.²

QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação usando a Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane para estudos randomizados indica qualidade metodológica moderada. O estudo apresenta baixo risco de viés de seleção e de viés de performance. Contudo, não foram descritas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores dos desfechos, e houve relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (viés de atrito). Trata-se de um estudo com resultados preliminares, dessa forma, a descrição dos desfechos de eficácia se limitou à análise da mortalidade até o 6º dia de tratamento (seguimento total de 28 dias) e de outros desfechos secundários, como necessidade de suporte de oxigênio ou de ventilação mecânica invasiva, etc. Nem todos os pacientes tiveram diagnóstico confirmado por RT-PCR.

HIDROXICLOROQUINA COM OU SEM AZITROMICINA

COORTE

Este estudo realizou análise de segurança sobre hidroxicloroquina (HCQ) e hidroxicloroquina e azitromicina (HCQ + AZM), a partir de dados de pacientes com artrite reumatoide (AR), sendo 900.000 tratados com HCQ e mais de 300.000 tratados com HCQ + AZM. Os resultados sobre o risco de eventos adversos graves associados ao tratamento com HCQ a curto prazo (1 mês), conforme proposto para a terapia com COVID-19, são tranquilizadores, sem risco excessivo de nenhum dos resultados de segurança quando comparados a pessoas que utilizaram a terapêutica equivalente com sulfassalazina (SSZ). No entanto, o tratamento a longo prazo com o HCQ utilizado para a AR está associado a um aumento de 65% na mortalidade cardiovascular. A combinação entre HCQ + AZM aumenta o risco de mortalidade cardiovascular, dor no peito/angina e falência cardíaca. Os autores concluem que o tratamento a curto prazo com hidroxicloroquina é seguro, mas a adição de azitromicina pode induzir insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular, potencialmente devido a efeitos sinérgicos no comprimento do intervalo QT e alertam para o cuidado com a utilização desta combinação nos casos da COVID-19.³

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 08/11 critérios foram atendidos. O estudo apresentou qualidade metodológica moderada, o tamanho amostral é robusto e os fatores de confundimento foram tratados para melhor expressar os resultados. No entanto, limitações próprias de estudos baseados em dados secundários devem ser levados em consideração. Apesar do estudo ter enfoque na segurança do tratamento, a população de estudo foram pessoas com artrite reumatoide e interações adicionais entre o SARS-CoV-2 e o tratamento com hidroxicloroquina precisa ser melhor estudado antes da sua recomendação para esta finalidade, especialmente em combinação com azitromicina.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO

Trata-se de ensaio clínico não randomizado, sem braço comparador (alguns estudiosos consideram coorte), com 1061 pacientes com COVID-19 que receberam hidroxicloroquina e azitromicina e foram acompanhados por 9 dias. A média de idade foi de 43,6 anos e 46,4% eram do sexo masculino. Não foi observada toxicidade cardíaca. Um bom resultado clínico e cura virológica foram obtidos em 91,7% dos pacientes em 10 dias. Um resultado ruim foi observado em 46 pacientes (4,3%); 10 foram transferidos para UTI, 5 faleceram (0,47%) e 31 necessitaram de 10 ou mais dias de internação. Neste grupo, 25 pacientes estão curados e 16 ainda estão hospitalizados. O resultado clínico adverso foi significativamente associado à idade avançada (OR 1,11), maior gravidade inicial (OR 10,05) e baixa concentração sérica de hidroxicloroquina. Além disso, resultados ruins foram associados ao uso de agentes beta-bloqueadores seletivos e bloqueadores dos receptores da angiotensina II ($P < 0,05$). A mortalidade foi menor em pacientes que receberam mais de 3 dias de HCQ-AZ do que nos pacientes tratados com outros regimes.⁴

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação para estudos experimentais não randomizados, somente 3/9 critérios foram atendidos, caracterizando-o com baixa qualidade metodológica. Somente o resumo e um quadro foram divulgados, e não o relato completo do estudo. As seguintes informações faltam: não se sabem as características de *baseline* dos pacientes; se eles receberam tratamento similar, para além da intervenção; se houve grupo controle; se houve diversas mensurações antes e depois da intervenção; e se a análise estatística foi apropriada.

HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO DE COORTE

O estudo avaliou se a população (prevenção primária) que faz uso de hidroxicloroquina (HCQ) teria menor taxa de hospitalização por pneumonia em comparação aos não usuários, e se os casos atendidos na emergência com diagnóstico de influenza ou pneumonia (prevenção secundária) e que usam HCQ teriam menos hospitalização por pneumonia nos 30 dias seguintes em comparação com os não usuários. Foram analisados dados retrospectivos de prontuários médicos de 2012 e 2013. Os pacientes que receberam tratamento com HCQ como prevenção primária, apresentaram risco aumentado de hospitalização, quando comparado ao grupo que não fez uso. Na análise de prevenção secundária, o risco também foi aumentado no grupo que foi tratado. Pressupondo que a HCQ tenha efeitos semelhantes na COVID-19 e na influenza, os autores inferem que o tratamento não teria efeitos positivos na COVID-19 e reforçam a necessidade de cautela antes de iniciar estudos prospectivos de intervenção utilizando HCQ.⁵

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JB Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8/10 critérios foram atendidos. O estudo apresentou boa qualidade metodológica, porém, existem limitações sobre a conclusão de benefícios ou malefícios da hidroxicloroquina no tratamento de pacientes com COVID-19, já que se baseou na analogia entre esta doença e casos de influenza.

HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO TRANSVERSAL ANALÍTICO

Estudo que comparou o uso da hidroxicloroquina (HCQ) combinada aos cuidados de suporte, somente. A maior diferença está no momento do início do tratamento: enquanto em um hospital, o diagnóstico era feito em até 24h da entrada, o outro demorou até uma semana. Dessa forma, alguns pacientes receberam a HCQ assim que foram internados no hospital, enquanto outros demoraram até uma semana para iniciar o tratamento. Os autores consideram esse fato como uma randomização ao acaso. Dessa forma, todas as análises foram feitas de forma retrospectiva. Os autores reportam que o tratamento com HCQ não altera o número absoluto de linfócitos circulantes, mas leva a aumento na razão linfócitos/neutrófilos, além de levar a maior necessidade de suporte respiratório e aumentar o risco de intubação.⁶

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBIC for Analytical Cross Sectional Studies*, 3/8 critérios foram atendidos, caracterizando-se com baixa qualidade metodológica. O artigo não está em base *pre-print*, não foi feita avaliação/revisão por pares. Trata-se de uma versão de um artigo supostamente submetido ao NEJM. Não é um estudo randomizado e existem vários fatores de confusão no artigo, que não deixa claro se houve uso do medicamento anterior à internação. Os autores são da área de oftalmologia, campo não relacionado à pesquisa.

HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO

O artigo traz uma breve revisão narrativa juntamente com a opinião dos autores acerca de sua pouca confiança nos modelos de farmacocinética usados para definir a posologia da hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento da COVID-19. Por causa do mecanismo de ação pelo qual se presume que a HCQ tenha ação sobre o vírus SARS-CoV-2, a concentração total do fármaco necessária para eliminar o vírus *in vitro* pode não ser alcançada nos tecidos do corpo. A falta de confiança nas estimativas das concentrações de HCQ nos tecidos afeta a capacidade de avaliar preocupações com a eficácia e a toxicidade. No futuro, são necessários modelos aprimorados de farmacocinética para aumentar a confiança em prever a eficácia da HCQ, avaliar possíveis interações medicamentosas e identificar possíveis efeitos colaterais, como o prolongamento do intervalo QT.⁷

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBIC Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6/6 critérios foram atendidos. Dessa forma, trata-se de um artigo de opinião bem fundamentado na literatura disponível, e que traz um assunto de alta relevância no tratamento da COVID-19 que é a possível toxicidade e/ou falta de efeito da hidroxicloroquina em humanos.

HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA

REVISÃO RÁPIDA

Há evidências limitadas de atividade *in vitro* de CQ / HCQ contra SARS-CoV-2. Vários ensaios clínicos estão em andamento. Os dados empíricos disponíveis em dois desses estudos (Chen, *et al.* e Gautret, *et al.*) revelam resultados conflitantes. Ambos os ensaios são caracterizados por um pequeno número de participantes e possuem limitações metodológicas. Não há dados disponíveis de acompanhamento dos pacientes a médio ou longo prazo. Os autores informam que ensaios clínicos randomizados de alta qualidade são urgentemente necessários para orientar os formuladores de políticas e os médicos.⁸

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação pela ferramenta AMSTAR-2, houve 05/16 critérios atendidos. Trata-se de um estudo realizado em 10 dias, tempo entre as pesquisas e a publicação no periódico, a fim de facilitar a disseminação oportuna dos resultados. No entanto, essas pesquisas não foram tão rigorosas quanto as de uma revisão sistemática, apresentando baixa qualidade metodológica, mesmo para uma revisão rápida. Alguns estudos potencialmente relevantes podem, portanto, ter sido perdidos, particularmente estudos não publicados. Os autores deliberadamente mantiveram sua estratégia de pesquisa ampla para tentar mitigar isso e não aplicaram nenhum critério de exclusão.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO

Apesar de a Organização Mundial da Saúde e a Agência Europeia de Medicamentos declararem não haver dados suficientes para avaliar a eficácia de cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento e prevenção da COVID-19, as Agências reguladoras de medicamentos dos Estados Unidos e França recomendam a utilização dos antimaláricos no tratamento dos pacientes com COVID-19. O artigo também apresenta uma breve entrevista com um médico cardiologista que comenta sobre possíveis efeitos colaterais dos medicamentos: “Estes medicamentos podem desencadear morte cardíaca súbita em 1% dos pacientes, embora sejam casos raros, se milhões de pessoas são tratadas, milhares podem vir a óbito pelo uso do medicamento e não pela COVID-19 em si.”⁹

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de um artigo de reportagem, não há ferramenta para avaliar sua qualidade metodológica. O autor apresenta posições de diferentes órgãos de saúde sobre o uso de Cloroquina e Hidroxicloroquina e a opinião de um médico que alerta para os efeitos adversos que estes medicamentos podem causar.

HIDROXICLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA ASSOCIADA A AZITROMICINA

ANÁLISE SECUNDÁRIA DE ENSAIO CLÍNICO ABERTO, NÃO RANDOMIZADO

Em março de 2020, foram publicados os resultados de um estudo clínico aberto e randomizado que repercutiu mundialmente quanto ao uso da monoterapia com hidroxicloroquina (HCQ) e em combinação com azitromicina (AZ) na COVID-19 com o efeito de resolução da viremia (Gautret, 2020). A fim de preencher uma lacuna deste estudo, os autores utilizaram métodos analíticos mais modernos para mensurar a magnitude do impacto clínico da monoterapia ou da combinação com azitromicina na COVID-19. Os resultados mostraram, partir dos dados do estudo original, um impacto modesto, quase inexistente, do tratamento com a HCQ e obteve efeitos mais significativos na combinação HCQ-AZ, sugerindo potencialmente um papel para co-infecções na patogênese do COVID-19.¹⁰

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para a avaliação deste tipo análise, no entanto, a partir de uma análise crítica do artigo, destacam-se as seguintes limitações: os dados desta análise foram retirados do estudo de Gautret, 2020, desta forma, a interpretação do conjunto de dados apresentados pode estar incorreta; os modelos de análise para os pontos finais do resultado primário (depuração virológica no dia 06) e secundário (depuração virológica durante o estudo) são inferidos a partir da descrição dos autores originais e dos cálculos de potência (projeto caso-controle); e nem todas as co-variáveis estavam disponíveis nos dados originais.

HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO

Artigo de opinião que comenta o aumento da procura e escassez da hidroxicloroquina (HCQ) após evidências na prevenção contra a COVID-19. Ainda que a indústria farmacêutica tenha se comprometido a manter os estoques desse medicamento, ainda não se sabe qual o prazo e qual será a disponibilidade e taxa de reposição nas farmácias. A manutenção da remissão em pacientes com lúpus imunossuprimidos é particularmente importante, dada a maior vulnerabilidade à COVID-19 e suas complicações mais graves. Pacientes com crises de lúpus provavelmente precisarão de glicocorticoides sistêmicos ou outros medicamentos imunossupressores, aumentando ainda mais o risco de infecção. O artigo sugere que a prescrição médica da HCQ seja feita com responsabilidade e que autoridades desenvolvam uma ação para garantir o acesso da HCQ a pacientes com lúpus e outras doenças autoimunes.¹¹

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos. O artigo refere-se principalmente à realidade norte-americana, ainda que a mesma seja refletida no Brasil.

CLOROQUINA

ESTUDO *IN VITRO*

Resultados de segurança (desfechos – eventos adversos leves e graves e descontinuação do tratamento): autores relatam que uma dose mais alta de cloroquina (CQ) (600 mg 2x/dia) por 10 dias (dose total de 12g) não deve ser recomendada – 25% dos pacientes desse grupo apresentou prolongamento do intervalo QTc (QTc > 500ms), quando comparado a baixas doses de CQ (450 mg 2x/dia, no primeiro dia, seguido de 450 mg 1x/dia por mais 4 dias – dose total de 2.7g em 5 dias). QTc > 500 ms = risco aumentado de taquiarritmias ventriculares. Tais resultados forçaram os pesquisadores a interromper prematuramente o recrutamento de pacientes no grupo de doses altas. Resultados de eficácia (desfecho primário = mortalidade em 28 dias): a avaliação dos desfechos secundários no 6º dia de acompanhamento indica que não houve diferenças significativas entre os 2 grupos, apesar do maior número de mortes ter sido observado no grupo de doses mais altas de CQ. A taxa de mortalidade foi de 13,5 % (IC 95% = 6,9 – 23,0%). Mesmo no grupo de dosagem mais baixa, o número limitado de participantes (N = 81) não permite ainda estimar um benefício claro em relação à eficácia da CQ em pacientes com síndrome respiratória grave secundária a infecção por SARS-CoV-2.¹²

QUALIDADE METODOLÓGICA

Trata-se de um estudo preliminar *in vitro*, metodologicamente bem detalhado, que envolve tecnologia avançada e várias etapas para obtenção dos mAbs. Esses fatores, aliados à dependência de doadores de células B para se obter os anticorpos, e à necessidade de mais estudos *in vivo*, podem dificultar o desenvolvimento rápido de uma terapia eficaz.

PLASMA CONVALESCENTE

RELATO DE CASOS

Os autores encorajam o uso do plasma convalescente (PC) na prática clínica para tratamento da COVID-19. Paciente 1: tratado com PC no 12º dia de internação e após o uso houve uma piora do quadro, mas com melhora subsequente e alta hospitalar. Concluiu-se que o PC torna o teste de ácido nucleico rapidamente negativo e melhora clínica significativa. Paciente 2: até o 27º dia de internação seu teste era positivo. Ao usar o PC, o teste negativou no 4º dia após o uso. Concluiu-se que o uso do PC deve ser administrado em pacientes que estão por mais de 4 semanas com teste positivo a fim de evitar infecções e não usar de forma indiscriminada o PC. Paciente 3: Após a administração do PC, o paciente sofreu um choque anafilático severo e observou-se que a doadora do plasma tinha histórico de gravidez, que era um dos critérios de exclusão. Desta forma, os autores atentam para seguir estritamente os critérios de elegibilidade de doadores.¹³

**QUALIDADE
METODOLÓGICA**

De acordo com a avaliação metodológica de artigos de relato de caso, utilizando a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram atendidos, o que indica moderada qualidade metodológica. Os autores indicam o uso de PC para pacientes em estado grave, apesar de o paciente 2 apresentar sintomas moderados (há mais de 20 dias hospitalizado). O autor ratifica seus achados a partir de experiência do uso de PC no passado em doenças por SARS-CoV-1, MERS e H1N1, embora relata poucas experiências prévias com SARS-CoV-2. Há uma descrição clara neste estudo de todo do protocolo do uso de PC; critérios de elegibilidade, processamento da amostra de plasma no laboratório e indicação de pacientes para uso do PC. Enfatiza a elaboração de estudos clínicos para assegurar a eficácia do uso de plasma convalescente. Artigo não foi submetido à revisão por pares.

VACINA BCG**ESTUDO TRANSVERSAL ANALÍTICO**

Os autores sugerem cautela diante das publicações sobre a COVID-19, pois muitas são advindas de fontes epidemiológicas que resguardam vieses, refletindo diretamente no rigor científico destas publicações. O seu estudo foi motivado por publicações que tratam da associação entre a vacina BCG (antes da década de 80) e a taxa de mortalidade por COVID-19. Não foi encontrada associação entre essas variáveis. Os autores enfatizam a importância de equipamentos de proteção individual, distribuição de testes para a população e o distanciamento pessoal como medidas eficazes. Cita o exemplo da Islândia que não teve a política de vacinação e ao adotar essas medidas a sua curva se mantém plana.¹⁴

**QUALIDADE
METODOLÓGICA**

De acordo com a avaliação metodológica de artigos de estudos analíticos transversais, utilizando a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 5/8 critérios foram atendidos, o que indica moderada qualidade metodológica. Há muitos vieses apontados pelo próprio autor, a saber: a fonte de dados referente à política de vacinação do BCG possui dados incompletos ou sofre mudanças por motivos político-econômicos, dos 68 países escolhidos, 9 não tiveram essa política antes de 1980. Sobre as fontes de dados epidemiológicos da COVID-19 há alguns vieses apontados: A notificação do primeiro caso nos países, configurando a entrada na epidemia, as variações nas disponibilidades de testes nos países, dados confiáveis sobre a epidemiologia da COVID-19, que muitas vezes são publicados quase em tempo real. Todos esses pontos podem influenciar na taxa de mortalidade. Artigo não foi submetido à revisão por pares.

TRATAMENTO, DESFECHOS E PROVÁVEIS SINTOMAS DA COVID-19 EM GESTANTES

REVISÃO SISTEMÁTICA

Revisão sistemática que aborda os sintomas da COVID-19 em mulheres grávidas, os quais se assemelham ao observado na população geral. No entanto, alguns sintomas adicionais entre as mulheres grávidas são febre pós-parto e dificuldades respiratórias. Tratamentos como cloroquina e hidroxicloroquina não são aplicáveis a mulheres grávidas devido aos seus potenciais efeitos adversos no feto e no recém-nascido; portanto, tratamentos de suporte e sintomáticos são indicados, como oxigênio terapia e uso de antibióticos. A infecção por COVID-19 durante a gravidez também aumenta o risco de resultados adversos da gestação, incluindo taxas mais altas de parto cesáreo, baixo peso ao nascer e parto prematuro.¹⁵

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 7/16 critérios foram atendidos, o que indica qualidade baixa a moderada. Não foi realizada meta-análise, as características demográficas da população não foram claramente descritas e os riscos de viés dos estudos individuais não foram levados em conta.

FAVIRAVIR

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Estudo de superioridade do Favipiravir, como grupo experimental, comparado ao Arbidol (umifenovir), como grupo controle. Comparado ao Arbidol, o Favipiravir não demonstrou eficácia superior em termos de melhora da taxa de recuperação clínica após 7 dias do início do tratamento. Observou-se, como desfechos secundários, que no grupo do Favipiravir houve uma redução na permanência da febre, bem como no tempo para alívio da tosse. A taxa de oxigenoterapia e ventilação mecânica foi a mesma em ambos os grupos, embora o favipiravir tenha se mostrado eficaz na melhora da taxa de recuperação em pacientes com a COVID-19 em estágio moderado (70/98, 71,43%) em comparação ao Arbidol (62/111, 55,86%). O evento adverso, aumento de ácido úrico, foi maior no grupo do Favipiravir e os outros eventos relatados foram semelhantes entre os grupos.¹⁶

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials- Joanna Briggs*, a qualidade metodológica foi moderada (9/13 critérios atendidos). Embora o estudo tenha sido realizado com alocação dos participantes de forma eletrônica, ele é aberto, o que pode gerar viés de aferição. No grupo controle, o autor utilizou o Arbidol por ser uma das indicações de tratamento de influenza na China, mas não há ensaios clínicos para comprovar a eficácia no tratamento da COVID-19. Como critério de inclusão no estudo, não foi utilizado o teste laboratorial para a COVID-19, pois os autores escolheram para diagnóstico da doença os parâmetros clínicos de infecção de vias aéreas inferiores e laboratoriais (TC de tórax e linfocitopenia/leucopenia). Além disso, o tempo de observação do curso da doença foi curto, sem rastreamento de recidiva dos sintomas. O estudo não foi avaliado por pares.

ANAKINRA

COORTE RETROSPECTIVA

A coorte retrospectiva de cinco pacientes com síndrome da ativação de macrófagos (MAS), que causa a tempestade de citocinas, demonstrou melhora clínica e sorológica de quatro pacientes após tratamento com infusões intravenosas de Anakinra. Com o tratamento contínuo, três pacientes não apresentaram mais a MAS.¹⁷

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação crítica para coortes, 7/11 critérios foram atendidos. Apesar do pequeno número de pacientes testados e da melhora não ocorrer a todos, os autores acreditam que a terapia para a síndrome de ativação de macrófagos (MAS) pode ser utilizada no tratamento da COVID-19.

INTERFERON-A2B

COORTE RETROSPECTIVA

A terapia com Interferon-a2b encurtou o derramamento viral de SARS-CoV-2 (do inglês, *viral shedding*). Dos 77 pacientes com COVID-19 avaliados no estudo, nenhum exibiu sinais ou sintomas persistentes de disfunção de órgãos. Nenhum dos pacientes desenvolveu dificuldade respiratória com necessidade de suplementação prolongada de oxigênio ou intubação. Nenhum dos pacientes necessitou de terapia intensiva.¹⁸

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação crítica para coortes da JBI, 6/11 critérios foram atendidos. A terapia com Interferon-a2b era muito utilizada em Wuhan no tempo do estudo (20 de janeiro a 16 de fevereiro), onde mais de 50% dos casos iniciavam o tratamento dentro de 72 horas, 75% com 92 horas e 95% com até 10 dias após a confirmação da infecção por PCR. Estes resultados demonstram o potencial do Interferon-a2b no tratamento da COVID-19.

TRATAMENTOS DIVERSOS (INIBIDORES DA ECA E BRA, ARBIDOL, LOPINAVIR E RITONAVIR, INTERFERON ALFA E CLOROQUINA)

COORTE RETROSPECTIVA

Dados de 564 pacientes com COVID-19 demonstraram que a hipertensão foi um fator de risco independente para progressão para pneumonia grave, independente da idade, e aqueles em uso de IECA ou BRA foram menos prováveis de desenvolver pneumonia grave por COVID-19. Antivirais inespecíficos (arbidol, lopinavir/ritonavir, e interferon α), ou cloroquina não tiveram impacto significativo na progressão clínica, e merecem investigação mais aprofundada. Pacientes hipertensos com COVID-19 não devem cessar o uso de IECA ou BRA, a menos que exista uma forte indicação ou mais evidência epidemiológica, dado seus potenciais efeitos protetores.¹⁹

**QUALIDADE
METODOLÓGICA**

De acordo com a avaliação utilizando a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, houve 03/11 critérios atendidos, indicando baixa qualidade metodológica. Alguns casos tiveram resultados de exames laboratoriais incompletos, dada a variação na gestão clínica entre diferentes hospitais. A geração de dados foi conduzida clinicamente e não de forma sistemática. Houve perda de seguimento de vários pacientes, impossibilitando uma análise robusta do efeito das terapias adjuvantes.

REMDESIVIR**COORTE**

Dados de 53 pacientes hospitalizados graves (de um total de 61) demonstraram que houve melhora da evolução clínica (status de suporte de oxigênio) em 36 pacientes (68%) que fizeram uso compassivo do remdesivir (acompanhamento médio de 18 dias). Sete (13%) dos 53 pacientes morreram após a conclusão do tratamento.²⁰

**QUALIDADE
METODOLÓGICA**

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 04/11 critérios foram atendidos, o que indica baixa qualidade metodológica. Coorte com pequeno número de pacientes e acompanhamento relativamente curto. Não foram coletados dados de carga viral para confirmar os efeitos antivirais do remdesivir ou qualquer associação entre carga viral inicial e supressão viral. A duração da terapia com remdesivir não foi totalmente uniforme. Falta de informações sobre 8 dos pacientes tratados inicialmente e falta de um grupo controle randomizado.

LOPINAVIR/RITONAVIR**COORTE RETROSPECTIVA**

Os autores indicam que a temperatura corporal dos pacientes do grupo teste (Lopinavir/ritonavir) diminuiu mais rapidamente do que no grupo controle, embora o teste não tenha tido diferença significativa. Possíveis efeitos adversos da medicação foram avaliados pelos autores por meio de uma análise bioquímica sanguínea. Os resultados indicam que o grupo teste teve menos efeitos adversos que o grupo controle, embora três análises tenham sido feitas no grupo teste e somente uma no grupo controle.²¹

**QUALIDADE
METODOLÓGICA**

De acordo com a ferramenta de avaliação crítica para coortes, 8/11 critérios foram atendidos. A metodologia do estudo foi bem conduzida, no entanto os autores não encontraram diferenças significativas para algumas avaliações e, mesmo assim, indicaram que a terapia tem potencial para tratamento da COVID-19.

INIBIDORES DE ACE

ESTUDO DE COORTE

Modelos de regressão logística, não ajustados, indicaram que indivíduos expostos a inibidores de ECA tiveram menor probabilidade de desenvolver a forma grave de COVID-19. O mesmo vale após o ajuste das condições onde os inibidores de ECA podem ser usados (hipertensão, diabetes mellitus, cardiopatia isquêmica e fracasso).²²

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com avaliação pela ferramenta *Critical Appraisal* para coorte, 8/11 critérios foram atendidos. Estudo que demonstra o potencial da terapia com inibidores de ACE para tratamento da COVID-19. A falta de controle de fatores de confusão indica a necessidade de mais estudos para este tratamento.

METILPREDNISOLONA

COORTE RETROSPECTIVA

Estudo de coorte retrospectiva que analisou prontuários de 97 pacientes internados, sendo que 26,8% eram casos graves de COVID-19. O artigo traz diversos achados sobre fatores de risco para prognósticos ruins, preditores clínico e laboratoriais, características da tomografia de pulmão, e princípios sobre o tratamento. Acerca do tratamento, os pacientes tiveram tratamento de suporte e a administração de medicamentos não foi cegada. Albumina foi administrada conforme a função cardíaca, e suplementação com plasma também foi realizada nos pacientes críticos. No caso de pacientes criticamente graves, metilprednisolona foi administrada por seu efeito anti-inflamatório, de forma a suprimir a tempestade inflamatória. Essa escolha clínica trouxe resultados positivos para os pacientes que dela necessitaram, mas não foi associada com menor tempo para teste de PCR negativo para SARS-CoV-2.²³

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com instrumento de avaliação metodológica para coortes, 9/11 critérios foram atendidos. Trata-se de coorte retrospectiva por análise de prontuários. Faltou detalhamento de que forma os fatores confundidores foram considerados e tratados. O tempo de seguimento foi considerado curto.

PLASMOGÊNIO

ESTUDO DE COORTE

Cinco pacientes com COVID-19 moderada melhoraram significativamente as lesões pulmonares que apresentavam após três inalações com plasmogênio. Dos seis pacientes com COVID-19 grave, cinco aumentaram a saturação de oxigênio após inalação de plasmogênio. E os dois pacientes em estado crítico de COVID-19 melhoraram significativamente a saturação de oxigênio após uma hora da primeira inalação de plasmogênio. A frequência cardíaca de oito dos treze pacientes melhoraram após o início do tratamento, três pacientes não apresentaram alterações e dois tiveram frequência aumentada.²⁴

**QUALIDADE
METODOLÓGICA**

De acordo com avaliação pela ferramenta *Critical Appraisal* para coorte, 8/11 critérios foram atendidos. Apesar do N amostral ser pequeno, esta terapia demonstra potencial para tratar pacientes com COVID-19.

CORTICOESTEROIDES**ESTUDO OBSERVACIONAL**

Estudo observacional que avaliou 31 pacientes, sendo 11 tratados com corticosteroides (CE) e 20 não. Os achados indicam que o tratamento com CE não influenciou nem o tempo de internação, nem a duração dos sintomas em pacientes com COVID-19, nem o tempo para não detecção da carga viral. Nos casos apresentados, nenhum paciente evoluiu para síndrome respiratória aguda grave (SRAG), então não foi possível avaliar a eficácia do tratamento com CE na prevenção da SRAG.²⁵

**QUALIDADE
METODOLÓGICA**

De acordo com a ferramenta *JBI for Analytical Cross Sectional Studies*, 4/8 critérios foram atendidos. O pequeno tamanho amostral e a natureza observacional do estudo possuem muitos fatores de confusão intrínsecos, como variabilidade de tratamento, idade dos participantes e o fato de nenhum participante ter desenvolvido a SDRA.

VITAMINA D**ESTUDO TRANSVERSAL COM USO DE MODELAGEM**

Foi hipotetizado que em casos leves de COVID-19 não detectado em todos os países apresenta razão confirmada testada de 4,95% (metade da razão atual de casos confirmados na França). Os dados ajustados mostram a França e a Itália (países com menor nível médio de 25OHD) apresentam uma taxa de mortalidade notável mais alta que o Irã, EUA e Suíça.²⁶

**QUALIDADE
METODOLÓGICA**

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 02/08 critérios foram atendidos, o que indica baixa qualidade metodológica. Os autores relatam dificuldade de obtenção de vários dados dos pacientes, hora por falta de testes de diagnóstico, hora por divergências de informações entre os diversos países incluídos na análise. Dados de níveis de vit. D foram obtidos a partir de outros estudos, e não dos pacientes infectados por SARS-CoV-2.

ERITROPOETINA HUMANA RECOMBINANTE (RHEPO)

RELATO DE CASO

Paciente com 80 anos gravemente doente, anêmico e com COVID-19 confirmado por RT-PCR. Durante a sua hospitalização, administrou-se Eritropoetina recombinante (rhEPO), transfusão (plaquetas), antibiótico e antivirais. Após oito dias da admissão do paciente, os sintomas foram atenuados significativamente. O autor descreve algumas hipóteses referentes à atuação da rhEPO, principalmente os efeitos não hematopoiéticos, tais como; a principal via que a EPO atua é no bloqueio de um fator ativador de múltiplas vias inflamatórias, na modulação de citocinas, ação regenerativa e ação anti-apoptóticas. Somado a isso, há ação hematopoiética, em que aumenta a hemoglobina e melhora a função pulmonar, ocorre a reversão do quadro de síndrome respiratória na COVID-19.²⁷

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação metodológica de artigos de relato de caso, ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 8/8 critérios foram atendidos, o que indica alta qualidade metodológica. Relato de caso em que acompanha o paciente durante todo o curso da doença e realiza o acompanhamento após a alta para confirmação do desfecho. Além da rhEPO, foram administrados antivirais (hidroxicloroquina, oseltamivir, lopinavir/ritonavir) e realizada uma transfusão o que em potencial poderia gerar um viés quanto a avaliação da melhora do quadro clínico pela rhEPO. Requer um estudo clínico para determinar a dose ideal com efeitos citoprotetores e anti-apoptóticos máximos, bem como a toxicidade potencial mínima da rhEPO para paciente anêmicos com COVID-19.

OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA

RELATO DE CASO

Um paciente com COVID-19 no início da fase grave foi tratado com oxigenação por membrana extracorpórea. Durante o tratamento, o paciente não apresentou nenhuma complicação como hemorragia, trombose e pneumotórax. Após 15 dias de tratamento, o paciente foi removido do ventilador e observado por mais 9 dias até receber alta.²⁸

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação crítica para relato de casos, 5/8 critérios foram atendidos, o que indica qualidade moderada. Relato de um caso em que a terapia de oxigenação por membrana extracorpórea se mostrou eficiente para tratamento da COVID-19. Mais testes são necessários para confirmação deste tratamento no tratamento da COVID-19.

MERIMEPODIB

ESTUDO *IN VITRO*

O antiviral Merimepodib (MMPD) inibe de forma não competitiva a inosina-5'-monofosfato desidrogenase (IMPDH) e trabalhos anteriores sugerem que a IMPDH pode interagir diretamente com o SARS-CoV-2. Este medicamento já foi testado em humanos em ensaios clínicos de Fase I e II para outras indicações. Neste estudo *in vitro*, células VERO foram pré-tratadas com merimepodib e então inoculadas com SARS-CoV-2. Em 16 e 24 horas após a infecção, durante a fase exponencial da curva de crescimento viral, o MMPD em 10 µM reduziu os títulos virais em cerca de 3 logs quando as células foram pré-tratadas durante a noite (valor significativo). O efeito antiviral é dependente da dose. O antiviral T-705, de amplo espectro foi o controle do experimento e falhou em inibir a replicação de SARS-CoV-2. No geral, os resultados indicam que as concentrações terapêuticas de MMPD são eficazes na redução dos títulos do vírus SARS-CoV-2.²⁹

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de estudos *in vitro*. Em leitura crítica, trata-se de estudo *in vitro* que usa somente uma linhagem celular e um controle. É possível concluir que o merimepodib possa ser um candidato a terapia para COVID-19, no entanto, são dados preliminares.

ESTATINAS

CARTA PARA O EDITOR – ARTIGO DE OPINIÃO

O autor traz um panorama do uso da classe das estatinas para o tratamento da COVID-19. Recomenda que o início do seu uso para a COVID-19 seja somente em contextos de estudos clínicos, pois há riscos de eventos adversos, tais como; miopatias, lesão renal aguda e aumento das enzimas hepáticas, bem como relata a interação das estatinas com os antivirais (citocromo hepático p450), recomendando não usar Sinvastatina com Ritonavir. Ainda não há evidências que justifiquem a descontinuação das estatinas em pacientes com diabetes e doenças cardiovasculares, portanto devem permanecer com o uso. Em casos de pacientes com lesão cardíaca aguda com a COVID-19, recomenda-se a utilização desse medicamento. Descreve que há estudos conflitantes entre o efeito das estatinas na melhora da lesão pulmonar e assim devem ser mensurados os riscos nos casos em que este for prescrito.³⁰

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação metodológica de artigo de opinião, utilizando a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos, o que indica alta qualidade metodológica. O autor descreve possíveis vias de interação das estatinas com a fisiopatologia da COVID-19 e refere que não há resultados conclusivos quanto ao uso desse medicamento para o tratamento da síndrome respiratória aguda.

SELAMECTINA E MEFLOQUINA

ESTUDO EXPERIMENTAL *IN VITRO*

A selamectina e a mefloquina foram selecionadas dentre 2406 fármacos, por triagem computacional, e apresentaram atividades antivirais potentes, tanto contra a entrada do vírus no modelo celular estudado (Vero E6), quanto na replicação viral. Os autores consideram que esses dois medicamentos têm potencial para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2, e sugerem que ensaios clínicos possam ser realizados.³¹

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de estudos *in vitro*. Em leitura crítica, o estudo não foi realizado a partir de testes com SARS-CoV-2, mas sim com um vírus isolado de um pangolim (*Manis javanica*), que possui baixa ou nenhuma patogenicidade em humanos e estreita relação genética com o SARS-CoV-2 (92,2% de aminoácidos idênticos). O ensaio *in vitro* foi realizado em apenas uma única linhagem celular (Vero E6). Embora os resultados do screening farmacológico apontem dois candidatos promissores a um possível tratamento, estudos mais aprofundados com outras linhagens celulares e com o vírus SARS-CoV-2 deveriam ser conduzidos, antes de propor utilizá-los em algum ensaio clínico.

TETRACICLINAS

CARTA AO EDITOR

As tetraciclina podem ser utilizadas para tratamento da COVID-19, uma vez que atuam limitando a capacidade de replicação do SARS-CoV-2 no hospedeiro, inibem a replicação viral nos pulmões e possuem atividades anti-inflamatórias. Os autores ressaltam ainda que as tetraciclina são agentes terapêuticos mais seguros do que a cloroquina ou drogas antirretrovirais.³²

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos. Trata-se de artigo de boa qualidade, opinião com argumentação baseada na literatura disponível sobre o assunto, escrito por autores com experiência na área de farmacoepidemiologia.

PREDITORES DE RISCO PARA TROMBOEMBOLISMO

ARTIGO DE OPINIÃO (COMUNICAÇÃO CURTA)

O estudo avaliou o risco de tromboembolismo venoso, por meio de análise retrospectiva de 1.026 casos internados na China. Foi aplicado instrumento preditor de risco de tromboembolismo “*Padua Prediction Score*” na admissão dos casos. Cerca de 40% foram definidos como de alto risco e o restante como de baixo risco. Foram fatores associados a maior risco de tromboembolismo: alto

risco de sangramento, idade (mais velhos), internação em unidades de terapia intensiva e uso de ventilação mecânica. A morte também foi mais frequente no grupo de alto risco.³³

QUALIDADE METODOLÓGICA

Apesar de se tratar de artigo de comunicação curta, para o qual não existe instrumento específico para análise, utilizou-se o mesmo instrumento aplicável para artigos de opinião *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6/6 critérios foram atendidos. Destaca-se como pontos fortes do estudo tamanho amostral e o método estatístico que permitiram avaliar o emprego de escore para risco de tromboembolismo, a partir de instrumento já validado para este fim, bem como a observação de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de comparação.

FITOTERÁPICO DA MEDICINA TRADICIONAL CHINESA (QFPDT)

IN SILICO

A Comissão Nacional de Saúde da República Popular da China e a Administração Nacional de Medicina Tradicional Chinesa emitiram em conjunto um aviso no qual o composto herbal chinês *Qing-Fei-Pai-Du-Tang* (QFPDT) era recomendado de acordo com os efeitos terapêuticos clínicos da MTC integrada e da medicina ocidental. O objetivo do artigo foi avaliar, utilizando plataformas de bioinformática e inteligência artificial, os potenciais mecanismos terapêuticos das ervas que compõe o QFPDT (21, no total) sobre a COVID-19. Observaram que os compostos dessas ervas agem sobretudo sobre o meridiano do pulmão, mas também sobre o meridiano do baço, estômago, eliminando a umidade (fator patogênico associado à COVID-19, segundo a MTC) e protegendo outros órgãos como coração e rim. Além disso, o QFPDT pode auxiliar reduzindo a tempestade de citocinas observada na COVID-19, bem como mitigando a resposta imune excessiva, eliminando a inflamação e regulando as vias relacionadas à imunidade.³⁴

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta metodológica para avaliar a qualidade de um estudo de bioinformática. Em leitura crítica, o estudo utilizou ferramentas de bioinformática para determinar possíveis alvos biológicos usando a fitoterapia, uma área da MTC. Apesar do uso do composto herbal QFPDT apresentar homologia com alterações observadas na COVID-19, nenhum teste clínico foi realizado neste artigo para demonstrar uma melhora efetiva dos pacientes com COVID-19 tratados com QFPDT.

TOCILIZUMABE / MIO-INOSITOL

REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA

Dados preliminares sustentam a hipótese de um papel causador da IL-6 na condução da resposta inflamatória que leva à morbimortalidade em pacientes com COVID-19 que desenvolvem síndrome do desconforto respiratório agudo. Portanto, anticorpos monoclonais direcionados à IL-6

ou drogas capazes de regular negativamente a IL-6 podem ser eficazes no bloqueio de tempestades inflamatórias. Alguns resultados clínicos promissores, embora não confirmados, mostraram que o tocilizumabe pode melhorar significativamente a oxigenação e o resultado clínico de pacientes com SARS-CoV-2. No entanto, estudos clínicos de inibidores da IL-6, especificamente tocilizumabe, revelaram que seu uso está associado a um aumento da taxa de infecções graves e oportunistas. Ademais resultados preliminares indicam que o mio-Inositol parece exercer regulação da IL-6. No geral, achados indicam que a IL-6 é um dos principais alvos do mio-inositol e aumentam a possibilidade de que pacientes com SARS-CoV-2 com alto nível de inflamação causada por IL-6 possam se beneficiar do tratamento com mio-inositol.³⁵

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliação metodológica de revisões narrativas. Comparada ao padrão ouro, que é a revisão sistemática, e analisando sua qualidade pelo AMSTAR-2, nenhum dos 16 critérios foram atendidos. No entanto, o estudo é relevante pela extensa discussão acerca da fisiopatologia de doenças pulmonares, como a COVID-19.

ANTIMALÁRICOS, ANTI-IL6, ANTI-IL1 E BARICITINIBE

ARTIGO DE OPINIÃO

A interrupção das terapias em pacientes reumáticos não é recomendada, pois pode ser responsável pelo aparecimento de crises da doença reumática. De fato, o risco de infecção em doenças reumáticas está relacionado à atividade da doença e um surto devido à descontinuação da terapia confere maior risco de infecção. Como o tocilizumabe e o baricitinibe podem começar a ser usados no tratamento de casos graves de pneumonia por COVID-19, sua disponibilidade deve ser garantida para o tratamento de pacientes reumáticos. Se um paciente reumático desenvolver sintomas de qualquer infecção, a terapia imunossupressora deve ser interrompida durante o período da infecção. A única exceção é a hidroxicloroquina, que pode ter potencial terapêutico para COVID-19 e, portanto, não deve ser interrompida em pacientes que o tomem por uma doença reumática. É possível que o bloqueio da IL-6 e o uso de inibidores de JAK possam ter efeitos benéficos na doença pulmonar grave, mas ainda não se sabe o suficiente para recomendar a continuidade desses agentes, pois eles podem afetar adversamente a depuração viral.³⁶

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta para avaliação de artigos de texto e opinião, 6/6 critérios foram atendidos, o que indica boa qualidade metodológica. Trata-se de recomendações de especialistas em reumatologia para tratamento de pacientes crônicos que venham a adquirir COVID-19.

DIVERSAS TERAPIAS

ARTIGO DE OPINIÃO

O plasma convalescente contendo anticorpos neutralizantes tem sido utilizado para tratar um pequeno número de pacientes com doença grave, e resultados preliminares mostram melhora clínica em pacientes gravemente enfermos que desenvolveram SRAG. De maneira preocupante, foi demonstrado que um anticorpo monoclonal neutralizante pode melhorar a entrada viral. Um potencial efeito patogênico de anticorpos direcionados ao SARS-CoV-2 seria uma grande preocupação. Um ensaio clínico (ChiCTR2000029765) usando o tocilizumabe relatou controle rápido da febre e melhora da função respiratória em pacientes com COVID-19 grave. Dessa forma, mAbs neutralizantes contra outras citocinas pró-inflamatórias também podem ser úteis. Outra abordagem envolve células-tronco mesenquimais (CTMs), as quais podem reparar os danos às células epiteliais pulmonares e promover a depuração do líquido alveolar. O uso combinado de drogas anti-inflamatórias e antivirais pode ser mais eficaz do que usar qualquer uma das modalidades isoladamente.³⁷

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação metodológica de artigos de texto e opinião, 6/6 critérios foram atendidos, o que indica alta qualidade metodológica. Trata-se de comentário publicado na *Nature Reviews Immunology*, revista de alto impacto no campo de imunologia, com boa fundamentação da literatura. Discute diversos campos de possíveis tratamentos para COVID-19.

IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

ESTUDO *IN VITRO*

As imunoglobulinas Gamunex[®]-C e Flebogamma[®] DIF (Grifols), disponíveis comercialmente, mostraram reatividade consistente aos componentes do vírus SARS-CoV-2, em concentrações variando de 100 µg/mL com Gamunex-C e 1 mg/mL com Flebogamma (5%) DIF. Os autores sugerem que essas preparações podem ser úteis para o tratamento imediato da COVID-19.³⁸

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe instrumento de avaliação metodológica de estudo preliminar *in vitro*. Os resultados apresentados precisam ainda ser confirmados por meio de mais estudos, a fim de se atestar a funcionalidade desses anticorpos, tanto *in vitro*, como *in vivo*, antes de se propor uma terapia para a COVID-19.

DIVERSOS MICRONUTRIENTES E MEDICAMENTOS

REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA

Alguns micronutrientes podem modular o curso clínico de COVID-19. Como a vitamina D, sendo que a suplementação deve iniciar antes da infecção. Argumenta-se que, como a prevalência de deficiência de vitamina D é maior nos idosos, e a mortalidade por COVID-19 também, esses fatores

podem estar relacionados. Outros micronutrientes citados são: vitamina A, vitamina C, selênio e zinco. Potenciais opções terapêuticas são citadas para COVID-19, a saber: cloroquina e hidroxicloroquina; inibidor de protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2); remdesivir; favipiravir; lopinavir/ ritonavir; darunavir; viperina, emodina e promazina; ervas com atividade inibitória de protease quimiotripsina-like 3; plasma convalescente e anticorpos monoclonais. Trata-se de uma revisão ampla e pormenorizada dos mecanismos celulares relacionados à infecção.³⁹

QUALIDADE METODOLÓGICA

Avaliando pela ferramenta AMSTAR-2, nenhum dos 16 critérios foi atendido. Trata-se de uma revisão narrativa não sistematizada, porém ampla. A metodologia de como os estudos foram selecionados para compor o relatório não estão claros. Apesar disso, traz considerações importantes acerca dos mecanismos celulares envolvidos na infecção.

HEMODIÁLISE

ARTIGO DE OPINIÃO (COMENTÁRIO)

Artigo que traz comentário sobre uma possível lesão renal aguda (LRA) associada ao COVID-19 devido a tempestade de citocinas. Comenta que a superprodução de citocinas está envolvida no dano bidirecional pulmão-rim. Pacientes com idade avançada, maior gravidade da COVID-19, maior índice de massa corporal, diabetes mellitus, história de insuficiência cardíaca foram positivamente associados ao desenvolvimento de LRA e, portanto, devem ser fortemente monitorados e recomenda-se algumas abordagens diferentes para remoção de citocinas: hemoperfusão direta usando um absorvente neutro-macroporoso; absorção de plasma em uma resina após separação do plasma do sangue total; e absorção usando membranas de alto e médio corte.⁴⁰

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI for Text and Opinion*, 4/6 critérios foram atendidos. Trata-se de comentário para avaliar o tratamento no caso de disfunções renais associadas a COVID-19, que podem ser frequentes em pacientes em síndrome respiratória aguda. Traz uma breve, porém bem feita, análise da literatura com possíveis implicações e sugestões de tratamento.

INTERFERON-1

ARTIGO DE OPINIÃO

Busca avaliar o interferon-1 (IFN-1) como possível tratamento da COVID-19 baseado no conhecimento obtido com as experiências do tratamento com IFN-1 contra SARS-CoV e MERS-CoV. Estudos sugerem que o SARS-Cov-2 é muito sensível ao INF-1 e que pode ser utilizado como medida profilática, o que não acontece no caso de SARS e MERS. A partir dos estudos com SARS e MERS, o autor indica que o tratamento com INF-1 deve ser feito nos estágios iniciais da doença, otimizando a terapia antiviral e reduzindo efeitos adversos e que melhores efeitos poderiam ser observados com INF-1beta.⁴¹

**QUALIDADE
METODOLÓGICA**

De acordo com a avaliação metodológica de artigos de texto e opinião, 5/6 critérios foram atendidos, o que indica boa qualidade metodológica. Apesar de muitos dados se referirem ao tratamento de SARS e MERS, o autor menciona resultados promissores para o tratamento da COVID-19, relacionando-os a estudos clínicos em andamento.

ANTIVIRAIS, IMUNOMODULADORES E ANTIMICROBIANOS**REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA**

Os autores apresentam um guia para farmacêuticos hospitalares para tratamento de pacientes com COVID-19. A Federação Internacional de Farmácia e o Protocolo de diagnóstico e tratamento chinês recomendam os antivirais lopinavir-Ritonavir, Arbidol (umifenovir), Interferon, Ribavirina e Cloroquina. Se necessário, pode-se usar também Corticosteroides, Tocilizumabe e Antibióticos. O Comitê Profissional de Farmácia Hospitalar da China também recomenda os antivirais Lopinavir-Ritonavir, Arbidol (umifenovir), Interferon, Ribavirina e Cloroquina. Se necessário, pode-se usar também Corticosteroides, Tocilizumabe e Antibióticos, mas acrescentam o antiviral Favipiravir à lista. A OMS recomenda apenas e se necessário corticosteroides e antibióticos. O CDC apenas corticosteroides e também se necessário. Pesquisas clínicas têm recomendado o tratamento com os antivirais Lopinavir-Ritonavir, Arbidol e Hidroxicloroquina.⁴²

**QUALIDADE
METODOLÓGICA**

Não existe ferramenta para avaliar revisão narrativa. A revisão deste artigo focou apenas em cinco guias de orientações de tratamento de pacientes com COVID-19 e em pesquisas clínicas oriundas da literatura (sem menção de estratégia). Embora tenha sido uma busca rasa, o artigo sintetiza bem os achados e fornece informações importantes para os farmacêuticos hospitalares.

REFERÊNCIAS

1. Rana DR, Dulal S. **Therapeutic Application of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Clinical Trials for COVID-19: A systematic review.** medRxiv. 1o de janeiro de 2020;2020.03.22.20040964.
2. Borba, M.G.S. *et al.* **Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study).**
MedRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>.
3. Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, *et al.* **Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study.** medRxiv. 1o de janeiro de 2020;2020.04.08.20054551.
4. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, *et al.* **Tratamento precoce de 1061 pacientes COVID-19 com hidroxicloroquina e azitromicina, Marselha, França.** Acesso: 12 de abril de 2020.
Disponível em: <https://www.mediterranee-infection.com/pre-prints-ihu/>
5. Vanasse A, Courteau J, Chiu Y, Cantin A, Leduc R. Hydroxychloroquine (HCQ): an observational cohort study in primary and secondary prevention of pneumonia in an at-risk population. medRxiv. 1o de janeiro de 2020;2020.04.08.20057893.
6. Barbosa, J; Kaitis, D; Freedman, R. Kim, L; Xihui, L. **Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study.** Submetido ao New England Journal of Medicine.
7. Arnold SL, Buckner F. **Hydroxychloroquine for treatment of SARS-CoV-2 infection? Improving our confidence in a model-based approach to dose selection.** Clin Transl Sci. 2020 Apr 8;
doi: 10.1111/cts.12797. [Epub ahead of print]
8. Gbinigie K, Frie K. **Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review.** BJGP Open 2020;
DOI: 10.3399/bjgpopen20X101069
9. Jaffe S. **Regulators split on antimalarials for COVID-19.** The Lancet. 2020 Apr 11; 395: 1179.
Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30817-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30817-5)
10. Lover A. **Quantifying treatment effects of hydroxychloroquine and azithromycin for COVID-19: a secondary analysis of an open label non-randomized clinical trial (Gautret *et al.*, 2020).** MedRxiv 2020.03.22.20040949;
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040949>
11. Mehta, B; Salmon, J; Ibrahim, S. **Potential Shortages of Hydroxychloroquine for Patients with Lupus During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic.** JAMA Health Forum. April 10th 2020.
Available at <https://jamanetwork.com/channels/health-forum/fullarticle/2764607>.
12. Xiangyu Chen, *et al.* **Human monoclonal antibodies block the binding of SARS CoV 2 spike protein.**
MedRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20055475>.

13. Pei S, Yuan X, Zhang Z, Yao R, Xie Y, Shen M, *et al.* **Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Chinese Strategy and Experiences.**
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056440>.
14. Szigeti R, Kellermayer D, Kellermayer R. **BCG protects against COVID-19? A word of caution.** medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.09.20056903. Available from:
<http://medrxiv.org/content/early/2020/04/11/2020.04.09.20056903.abstract>
15. Khan, MA; Khan, N; Mustagir, G; Rana, J; Haque, R; Rahman M. **COVID-19 infection during pregnancy: A systematic review to summarize possible symptoms, treatments, and pregnancy outcomes.**
medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.31.20049304>.
16. Chen C, Huang J, Yin P, Zhang Y, Cheng Z, Wu J, *et al.* **Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical.**
medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.
17. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. **Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome.** ACR Open Rheumatol. 2020 Apr 8.
doi: 10.1002/acr2.11135
18. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei XS, Xiang X, Wang X, *et al.* **Interferon- α 2b treatment for COVID-19.**
MedRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20042580>
19. Feng Z, *et al.* **The Use of Adjuvant Therapy in Preventing Progression to Severe Pneumonia in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Data Analysis.**
medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057539>.
20. Grein J, *et al.* **Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19.** The New England Journal of Medicine.
DOI: 10.1056/NEJMoa2007016. Downloaded from nejm.org on April 11, 2020.
21. Ye XT, Luo YL, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y. **Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019.** European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2020; 24: 3390-3396.
DOI: 10.26355/eurrev_202003_20706.
22. Bean DM, Kraljevic Z, Searle T, Bendayan R, Pickles A Folarin A. *et al.* **Treatment with ACE-inhibitors is associated with less severe disease with SARS-Covid-19 infection in a multi-site UK acute Hospital Trust.** MedRxiv preprint
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056788>
23. Chen M, Changli T, Tan C, Zheng X, Wang X, Jian W, *et al.* **Key to successful treatment of COVID-19: accurate identification of severe risks and early intervention of disease progression.** medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.06.20054890. Available from:
<http://medrxiv.org/content/early/2020/04/11/2020.04.06.20054890.abstract>
24. Wu Y, Wang T, Guo C, Zhang D, Ge X, Huang Z. *et al.* **Plasminogen improves lung lesions and hypoxemia in patients with COVID-19.** QJM: An International Journal of Medicine, hcaa121.
doi: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa121>
25. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, *et al.* **Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).** Med J Aust. 2020 Apr 8.
doi: 10.5694/mja2.50577. [Epub ahead of print]

26. Daneshkhan A, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. **The Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm in COVID-19 Patients and Associated Mortality.** medRxiv preprint
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>.
27. Hadadi A, Mortezaazadeh M, Kolahdouzan K, Alavian G. **Does recombinant human Erythropoietin administration in critically ill COVID-19 patients have miraculous therapeutic effects?.** J Med Virol. 2020 Apr 8;.
doi: [10.1002/jmv.25839](https://doi.org/10.1002/jmv.25839). [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32270515.
28. Zhan WQ, Li MD, Xu M, Lu YB. **Successful treatment of COVID-19 using extracorporeal membrane oxygenation, a case report.** European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2020; 24: 3385-3389.
DOI: [10.26355/eurrev_202003_20705](https://doi.org/10.26355/eurrev_202003_20705)
29. Bukreyeva N, Mantlo EK, Sattler RA, Huang C, Paessler S, Zeldis J. **The IMPDH inhibitor merimepodib suppresses SARS-CoV-2 replication in vitro.** bioRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.07.028589. Available from:
<http://biorxiv.org/content/early/2020/04/09/2020.04.07.028589.abstract>
30. Dashti-Khavidaki S, Khalili H. **Considerations for statin therapy in patients with COVID-19.** Pharmacotherapy. 2020 Apr 8;
doi: [10.1002/phar.2397](https://doi.org/10.1002/phar.2397). [Epub ahead of print]
31. Fan HH, *et al.* **Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) related coronavirus model.** Chinese Medical Journal, Publish Ahead of Print.
DOI: [10.1097/CM9.0000000000000797](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000797)
32. Sodhi M, Etminan M. **Therapeutic Potential for Tetracyclines in the Treatment of COVID-19.** Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy [Internet]. n/a(n/a). Disponível em: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/phar.2395>
33. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, *et al.* **Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19.** The Lancet Haematology [Internet]. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30109-5)
34. Zhao J, Tian S, Yang J, Liu J, Zhang W. **Investigating the mechanism of Qing-Fei-Pai-Du-Tang for the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia by network pharmacology.** Chinese Traditional and Herbal Drugs. ISSN:0253-2670
35. Bizzarri M, Laganà AS, Aragona D, Unfer V. **Inositol and pulmonary function. Could myo-inositol treatment downregulate inflammation and cytokine release syndrome in SARS-CoV-2?.** Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Mar;24(6):3426-3432.
doi: [10.26355/eurrev_202003_20715](https://doi.org/10.26355/eurrev_202003_20715).
36. Ceribelli A, Motta F, De Santis M, Ansari AA, Ridgway WM, Gershwin ME, Selmi C. **Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy.** J Autoimmun. 2020 Apr 2;:102442.
doi: [10.1016/j.jaut.2020.102442](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102442). [Epub ahead of print] Review.
37. Cao, X. **COVID-19: immunopathology and its implications for therapy.** Nat Rev Immunol (2020).
<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>

38. Díez JM, *et al.* **Currently available intravenous immunoglobulin (Gamunex®-C and Flebogamma® DIF) contains antibodies reacting against SARS-CoV-2 antigens.** bioRxiv preprint
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.029017>.
39. Gasmi A, Noor S, Tippairote T, *et al.*, **Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic.** Clinical Immunology (2020).
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108409>
40. Ronco C, Reis T. **Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies.** Nat Rev Nephrol. 2020 Apr 9.
doi: [10.1038/s41581-020-0284-7](https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7)
41. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. **Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19.** Antiviral Res. 2020 Apr 7:104791.
doi: [10.1016/j.antiviral.2020.104791](https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104791)
42. Song Z, Hu Y, Zheng S, Yang L, Zhao R. **Hospital pharmacists' pharmaceutical care for hospitalized patients with COVID-19: Recommendations and guidance from clinical experience.** Research in Social and Administrative Pharmacy,
<https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.03.027>

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde. **Informe diário COVID-19 (13 de abril de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

APÊNDICE 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados entre 9 e 10 de abril de 2020.

Nº	Nº de registro/País	Classe terapêutica	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
1	NCT04341675/ EUA	Imunossupressor	Sirolimo	Placebo	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	University of Cincinnati
2	NCT04342182/ Holanda	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	10 de abril de 2020	Erasmus Medical Center Maastad Hospital
3	NCT04341870/ França	Anticorpo monoclonal	Sarilumabe + Azitromicina + Hidroxicloroquina	Sarilumabe	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
4	NCT04342221/ Alemanha	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Placebo	Recrutando	10 de abril de 2020	University Hospital Tuebingen
5	NCT04341207/ França	Antimalárico	Hidroxicloroquina + azitromicina	Hidroxicloroquina	Recrutando	10 de abril de 2020	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris
6	NCT04341116/ EUA	Anticorpo monoclonal	TJ003234	Placebo	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	I-Mab Biopharma Co. Ltd.

APÊNDICE 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados entre 9 e 10 de abril de 2020.

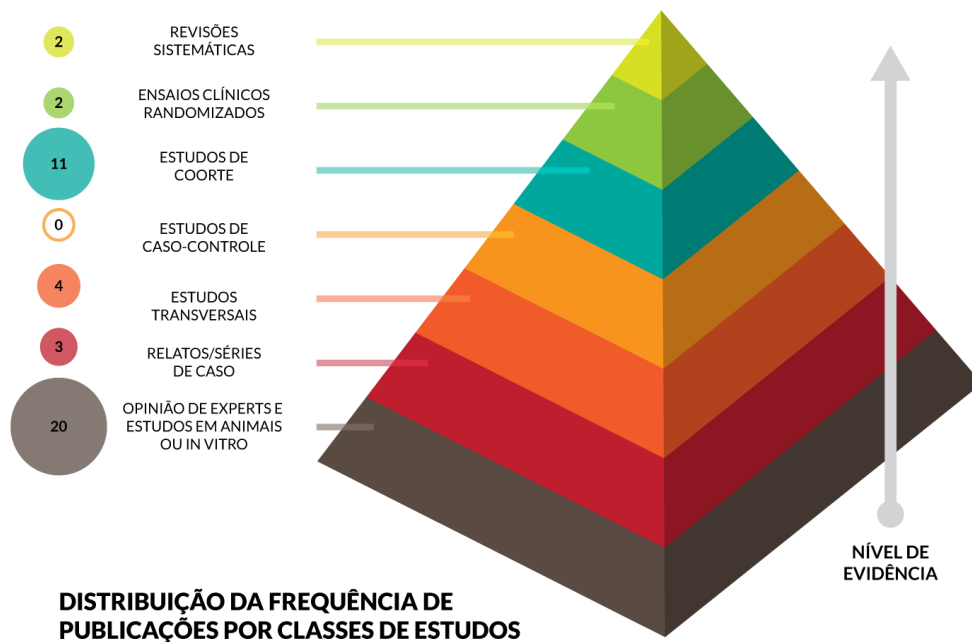
Nº	Nº de registro/País	Classe terapêutica	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
7	NCT04341142/ França	Teste de diagnóstico	Teste sorológico	Sem comparador	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	Hospices Civils de Lyon
8	NCT04341038/ Espanha	Imunossupressor	Tacrolimo + metilprednisolona	Tratamento usual	Recrutando	10 de abril de 2020	Hospital Universitari de Bellvitge
9	NCT04341441/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina em dose diária Hidroxicloroquina em dose semanal	Placebo	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	Henry Ford Health System
10	NCT04341389/ China	Vacina	Vacina recombinante de coronavírus (vetor de adenovírus tipo 5)	Placebo	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, PLA of China
11	NCT04341935/ EUA	Antidiabético	Linagliptina	Insulina	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	University of Miami
12	NCT04342169/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Placebo	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	University of Utah

APÊNDICE 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados entre 9 e 10 de abril de 2020.

Nº	Nº de registro/País	Classe terapêutica	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
13	NCT04342156/ Singapura	Antimalárico	Hidroxiclороquina como profilaxia pós exposição	Medidas preventivas padrão	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	Tan Tock Seng Hospital
14	NCT04341493/ México	Antiparasitário e antimalárico	Nitazoxanida + hidroxiclороquina	Hidroxiclороquina	Recrutando	10 de abril de 2020	Hugo Mendieta Zeron
15	NCT04341610/ Dinamarca	Terapia celular	célula estromal mesenquimal de origem adiposa alogênica	Placebo	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	Rigshospitalet, Denmark
16	NCT04341727/ EUA	Antimalárico, antibiótico	Hidroxiclороquina ou cloroquina + azitromicina	Hidroxiclороquina ou cloroquina somente	Recrutando	10 de abril de 2020	Washington University School of Medicine
17	NCT04341584/ França	Medicamento biológico	Anakinra	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

APÊNDICE 2

Distribuição de estudos na pirâmide de evidências:



INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19

BUSCA REALIZADA ENTRE 10 E 12 DE ABRIL DE 2020

– 6 ARTIGOS E 18 PROTOCOLOS ENCONTRADOS –

LOPINAVIR / RITONAVIR, OSELTAMIVIR, GANCICLOVIR, CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA; GLUCOCORTICOIDES, REMDESIVIR, TOCILIZUMAB, PLASMA CONVALESCENTE, OXIGENOTERAPIA COM CÂNULA NASAL, RESSUSCITAÇÃO COM FLUIDOTERAPIA

SÍNTESE RÁPIDA DE EVIDÊNCIA

Foi realizada síntese rápida de evidências para responder questões sobre tratamento farmacológico para COVID-19. Foram pesquisados o uso de antivirais, interferon, cloroquina e hidroxicloroquina, corticosteroides, oxigenoterapia, reanimação com líquidos intravenosos e outros tratamentos. As principais mensagens dos autores são relacionadas à precaução no uso da cloroquina em razão da necessidade de monitoramento eletrocardiográfico para identificar prolongamento do intervalo QTc e bradicardia, e também sobre o seu uso *off-label*. São destacados ainda que, em razão do interferon ser um tratamento adjuvante, é difícil avaliar sua eficácia intrínseca, seu uso não foi recomendado na diretriz *Surviving Sepsis*, e possui uma recomendação fraca na diretriz rápida da Universidade de Wuhan. Além disso, os antibióticos e antimicóticos são recomendadas apenas em pacientes com infecção documentada. A síntese também buscou evidências de tratamento farmacológico específico em gestantes e crianças, e não encontrou recomendações diferentes das associadas à oxigenoterapia, suporte vasotativo e antibiótico, caso necessário. Não foram relatados eventos adversos com tratamento antiviral ou com esquemas imunomoduladores nesses grupos. Mesmo com evidências de baixa qualidade e recomendações fracas a favor de alguns desses medicamentos, os autores incluíram uma tabela com aqueles potencialmente eficazes e suas dosagens para uso em casos moderados ou graves, a saber: lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg, oral, c/12 h/7 a 14 dias), cloroquina base ou fosfato (300 mg de CLQ base ou 500 mg de CLQ fosfato, c/12 horas máx. 7 dias), hidroxicloroquina (200 mg c/12 horas, oral/5 dias), favipiravir (1º dia: 1600 mg 2 x/dia, 2º ao 14º: 600 mg, 2x/dia) e metilprednisolona (40 a 80 mg/IV/dia, sem exceder 2 mg/kg, por no máximo 5 dias).¹

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com avaliação pela ferramenta AMSTAR-2, o estudo atendeu 9 de 13 critérios aplicáveis, o que reflete boa qualidade metodológica. Os autores atualizaram uma revisão rápida realizada anteriormente (25/03/2020) sobre uso de antivirais, antimaláricos e corticoides, expandiram a busca anterior para incluir oxigenoterapia e ressuscitação com fluidos intravenosos, e também adicionaram o grupo de gestantes e crianças.

ANTIVIRAIS: HIDROXICLOROQUINA, LOPINAVIR/ RITONAVIR E DARUNAVIR/COBICISTAT IMUNOSSUPRESSOR: TACROLIMUS

RELATO DE CASO

Relato de caso de uma paciente transplantada renal com COVID-19. Os sintomas iniciais da paciente foram: fadiga, tosse seca e coriza. Ela não teve febre. A terapia antiviral foi iniciada com hidroxicloroquina e Lopinavir/ritonavir, porém os medicamentos foram substituídos por Darunavir/cobicistat depois que a paciente apresentou diarreia por dois dias. O imunossupressor Tacrolimus foi ministrado durante todo o tratamento da paciente com acentuada diminuição da dosagem até a alta da paciente. Apesar da terapia imunossupressora, a paciente não desenvolveu uma forma grave da COVID-19.²

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com avaliação pela ferramenta de avaliação crítica de relato de caso, 7/8 critérios foram atendidos. Estudo muito bem conduzido. Os autores destacam o sucesso no tratamento deste caso e orientam profissionais para futuros casos de pacientes transplantados renais com COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA

O uso da Hidroxicloroquina (HCQ) resguarda alguns cuidados, pois pode prolongar o intervalo QTc e também pode interagir com algumas drogas que prolongam o intervalo Qtc (macrolídeos, quinolonas, anti-histamínicos, antivirais, anti-arrítmicos ou anti-fúngicos, etc.). Deve-se avaliar a clínica do paciente e o uso de medicações concomitantes para a prescrição da HCQ. Recomenda-se realizar um eletrocardiograma (ECG) no início do uso da HCQ, a fim de categorizar o risco cardiovascular a partir do cálculo do QTc, bem como a supervisão médica durante todo o período do uso. Os pacientes podem ser classificados da seguinte forma: Grupo A (Qtc normal): A HCQ pode ser administrada sem estratificação adicional. Grupo B (Qtc levemente alterado, < 500 ms): O HCQ deve ser usado com cautela na tentativa de resolver fatores de risco corrigíveis. Grupo C: (QTc inicial > 500 ms): esses pacientes devem ter avaliação clínica conforme os fatores de risco cardiovascular intrínsecos e a interação da HCQ com terapêutica concomitante e, assim, subdividi-los em duas categorias com base no risco de complicação da COVID-19. Baixo risco de complicação da COVID-19, a HCQ deve ser evitada ou usada com cautela. Alto risco de complicação da COVID-19, a HCQ deve ser usada com monitoramento constante por ECG. Esses pacientes com QTc inicial > 500 ms recomenda-se realizar um ECG às 2 e 4 h após a primeira dose para medir mudança no QTc e, depois, às 48 e 96 h.³

**QUALIDADE
METODOLÓGICA**

Não existe instrumento para avaliação metodológica de revisões narrativas. Os autores expõem as diretrizes do manejo clínico da COVID-19 propostas pelo Governo da Índia para pacientes em cuidados intensivos em estado grave da doença. Expõem também as recomendações de uso da Força-Tarefa Nacional/ Conselho de Pesquisa Médica da Índia, as quais propõe o uso de HCQ como forma profilática em determinados grupos e com monitoramento por ECG. As recomendações são divergentes quanto ao tipo de população, além disso a orientação do uso de HCQ como profilaxia foi a partir de dados de estudos in vitro e ensaios clínicos de baixo rigor científico. Ademais, recomendar a realização de ECG para todos os casos de COVID-19 em uso de HCQ como profilaxia sobrecarregaria o sistema de saúde. Os autores enfatizam que a população não deve usar a HCQ de forma indiscriminada e que se deve mensurar o risco individual de cada paciente a fim de diminuir eventos adversos, como a arritmia.

RELAÇÃO ENTRE CÉLULAS SENESCENTES E COVID-19**ESTUDO DESCRITIVO**

Os autores levantam a hipótese de envolvimento de células senescentes no aumento da taxa de mortalidade por COVID-19 em pacientes idosos (com comorbidades), uma vez que o padrão de secreção dessas células senescentes inclui moléculas pró-inflamatórias, mediadas pelo fenótipo secretório associado à senescência (SASP). Partindo dessa hipótese, os autores consideram que a interação de células senescentes com coronavírus merece atenção especial no desenvolvimento de terapias para SARS-CoV-2. Alguns ensaios utilizando fármacos como o tocilizumab, hidroxicloroquina + azitromicina, ruxolitinib, estão em andamento e podem fornecer melhores evidências para tal hipótese, uma vez que esses fármacos possuem a capacidade de inibir o fenótipo secretório associado à senescência (SASP), envolvido no processo inflamatório da COVID-19.⁴

**QUALIDADE
METODOLÓGICA**

Não existem instrumentos para avaliação metodológica desse tipo de estudo. Trata-se de estudo descritivo, baseado em dados da literatura científica, sem nenhum ensaio realizado que comprove a hipótese dos autores. Embora os artigos citados estejam coerentes com a ideia levantada, estudos mais aprofundados devem ser conduzidos para se confirmar essa hipótese.

**CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA, VITAMINA D,
VITAMINA C, LOPINAVIR, RITONAVIR, FAVIPIRAVIR,
REMDESIVIR, OCILIZUMABE, SARILUMABE, BARICITINIBE****REVISÃO NARRATIVA**

Pacientes com COVID-19 podem apresentar características que são comuns às doenças reumáticas, como artralgias, pneumonia intersticial aguda, miocardite, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia e tempestade de citocinas. Nesse sentido, os autores recomendam possíveis tratamentos que podem ser utilizados, para cada fase da COVID-19, a saber: Fase Inicial: estratégias preventivas com cloroquina,

hidroxicloroquina, vitamina D, vitamina C; Fase virêmica: medicamentos antivirais (lopinavir / ritonavir, favipiravir, remdesivir), cloroquina, hidroxicloroquina; Fase da Tempestade de Citocinas: Tocilizumabe, sarilumabe, baricitinibe. Além disso, pessoas com doenças reumáticas devem manter os seguintes cuidados: manutenção da higiene, com lavagem regular das mãos, evitar tocar o rosto, manter o distanciamento social, uso de máscaras faciais, evitar transporte público movimentado, cancelar viagens desnecessárias, adiar as consultas presenciais rotineiras, dando preferência por consultas por videoconferência, atualização vacinal contra gripe e pneumococos. No caso de infecção com o SARS-CoV-2, a interrupção abrupta da terapia com glicocorticóides deve ser evitada, mesmo durante a infecção ativa e, se os pacientes estiverem tomando medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença, incluindo biológicos e outros agentes imunossupressores, reumatologistas podem usar práticas padrão de descontinuação.⁵

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliação metodológica de revisão narrativa. No cenário atual, as recomendações feitas para o tratamento da COVID-19 são meramente teóricas. Os autores mencionam a necessidade de ensaios clínicos de alta qualidade para entender melhor o papel dos medicamentos comumente usados em reumatologia como a hidroxicloroquina e o tocilizumabe na COVID-19 e à luz das novas evidências, avaliar o tratamento oferecido a pacientes portadores de doenças reumáticas.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA

O estudo faz uma *overview* não sistemática acerca do novo coronavírus, suas características estruturais, replicação, mecanismo de infecção e sua interação com o sistema imune humano. Informa sobre a infecção de outros tipos coronavírus humano no Sistema Nervoso Central, e sobre o potencial que o vírus SARS-CoV-2 tem de fazer o mesmo. Dessa forma, discute que houve relato de alguns sintomas neurológicos, incluindo dor de cabeça, náusea e vômito, destacando a importância de se encontrar antivirais que possam atravessar a barreira hemato-encefálica. Sobre o pipeline de medicamentos em estudo, os autores citam antivirais, antimaláricos, anti-HIV, anti-inflamatórias e anticorpos monoclonais. Os autores discutem brevemente alguns medicamentos usados na prática clínica, como ribavarina (em conjunto com interferon alfa), sofosbuvir, lopinavir/ ritonavir, oseltamivir, remdesivir, cloroquina e favipiravir. Ademais, os autores também comentam sobre a importância da medicina tradicional indiana, com práticas como Ayurveda, Siddha, Unani e Yoga, Naturopatia e Homeopatia. Alerta também para a necessidade de incluir seus medicamentos tradicionais nas pesquisas à procura de atividade antiviral.⁶

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de estudos de revisão narrativa. Trata-se de uma revisão ampla sobre os mecanismos de funcionamento do vírus SARS-CoV-2, o que já vem sendo estudado sobre o assunto e as possíveis contribuições que a medicina tradicional indiana pode trazer à pandemia.

REFERÊNCIAS

1. Velez M, Velez V, Marin Orozco I, Castaño J, Velásquez P, Vera C, *et al.* **Síntesis rápida: Tratamiento farmacológico de la infección por COVID-19 en adultos (Pharmacological interventions for adults with COVID-19 infection: Rapid Synthesis – Up to date)**. Versión inicial: 25/03/2020 Actualización: 06/04/2020.
2. Bartiromo M, Borchì B, Botta A, Bagalà A, Lugli G, Tilli M, *et al.* **Threatening drug-drug interaction in a kidney transplant patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. *Transpl Infect Dis.* 2020 Apr 12. doi: 10.1111/tid.13286
3. Kapoor A, Pandurangi U, Arora V, Gupta A, Jaswal A, Nabar A, *et al.* **Cardiovascular risks of hydroxychloroquine in treatment and prophylaxis of COVID-19 patients: A scientific statement from the Indian Heart Rhythm Society**. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2020 Apr 8;. doi: 10.1016/j.ipej.2020.04.003. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 32278018.
4. Malavolta M, Giacconi R, Brunetti D, Provinciali M, Maggi F. **Exploring the Relevance of Senotherapeutics for the Current SARS-CoV-2 Emergency and Similar Future Global Health Threats**. *Cells* 2020, 9, 909; doi:10.3390/cells9040909
5. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. **Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets**. *Clin Rheumatol.* 2020 Apr 10. doi: 10.1007/s10067-020-05073-9. [Epub ahead of print]
6. Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M, Narayanasamy A, Govindasamy V, Giridharan B, *et al.* **COVID-19: A promising cure for the global panic**. *Sci Total Environ.* 2020 Apr 4;725:138277. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138277. [Epub ahead of print] Review.

APÊNDICE 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 13 de abril de 2020.

Nº	Nº de registro/País	Classe terapêutica	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
1	NCT04342650/ Brasil	Antimalárico	Cloroquina como prevenção	Placebo	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado
2	NCT04343729/ Brasil	Corticosteróide	Metilprednisolona	Placebo	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado
3	NCT04343768/ Irã	Antimalárico Antiviróticos Produto com ação imunoprotetora Imunomodulador	Hidroxiclороquina + Lopinavir / Ritonavir + Interferon-β 1a Hidroxiclороquina + Lopinavir / Ritonavir + Interferon-β 1b	Hidroxiclороquina + Lopinavir / Ritonavir	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Shahid Beheshti University of Medical Sciences
4	NCT04343677/ EUA	Antimalárico	Hidroxiclороquina como profilaxia pré ou pós exposição	Placebo	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	United States Department of Defense
5	NCT04343092/ Iraque	Antiparasitário Antimalárico	Ivermectina + hidroxiclороquina	Hidroxiclороquina	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	University of Baghdad
6	NCT04343248/ País não informado	Antiparasitário	Nitazoxanida como profilaxia pós exposição	Placebo	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Romark Laboratories L.C.
7	NCT04343755/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Hackensack Meridian Health

APÊNDICE 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 13 de abril de 2020.

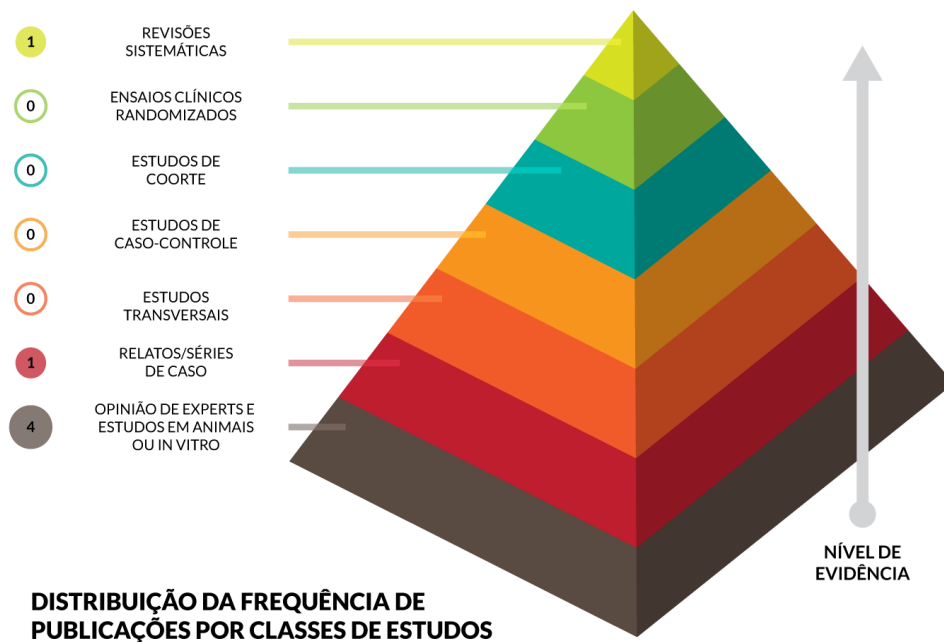
Nº	Nº de registro/País	Classe terapêutica	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
8	NCT04343261/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Saint Francis Care
9	NCT04343183/ EUA	Terapia com oxigênio	Oxigenoterapia hiperbárica	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Ochsner Health System
10	NCT04342689/ EUA	Suplemento de dieta	Amido de Batata Resistente	Amido dietético não resistente à base de milho	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Yale University
11	NCT04343144/ França	Antineoplásico	Nivolumabe	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
12	NCT04342897/ País não informado	Antineoplásico	LY3127804	Placebo	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Eli Lilly and Company
13	NCT04343001/ Inglaterra	Anti-hipertensivo Antilipidêmico Antiagregante plaquetário	Aspirina Losartana Sinvastatina Aspirina e losartana Aspirina e sinvastatina Losartana e sinvastatina Aspirina, losartana e sinvastatina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	London School of Hygiene and Tropical Medicine

APÊNDICE 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 13 de abril de 2020.

Nº	Nº de registro/País	Classe terapêutica	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
14	NCT04342663/ EUA	Antidepressivo	Fluoxamina	Placebo	Ainda não recrutando	13 de abril de 2020	Washington University School of Medicine
15	NCT04343651/ EUA	Antiviral	Leronlimab	Placebo	Recrutando	13 de abril de 2020	CytoDyn, Inc.
16	NCT04342728/ EUA	Suplemento de dieta	Ácido ascórbico Zinco Ácido ascórbico e zinco	Placebo	Inscrição por convite	13 de abril de 2020	The Cleveland Clinic

APÊNDICE 2

Distribuição de estudos na pirâmide de evidências:



BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências - COVID-19 (14 de abril)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.