

# Efetividade das intervenções para COVID-19 à luz das revisões sistemáticas Cochrane

Osmar Clayton Person<sup>I</sup>, Amanda Andraus Simonian<sup>II</sup>, Maria Eduarda dos Santos Puga<sup>III</sup>, Álvaro Nagib Atallah<sup>IV</sup>

Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil

## RESUMO

**Contextualização:** A pandemia do novo coronavírus é uma das maiores preocupações da sociedade atualmente. O elevado número de mortes associadas ao vírus levou à busca urgente de estratégias terapêuticas eficazes na luta contra a doença. **Objetivos:** Avaliar a efetividade das intervenções terapêuticas para COVID-19, segundo as revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane. **Métodos:** Trata-se de overview de revisões sistemáticas Cochrane. Procedeu-se à busca na Cochrane Library (2022), sendo utilizado o termo MeSH "COVID-19". Todos os estudos relacionados ao tratamento da COVID-19 foram incluídos. O desfecho primário de análise foi a melhora clínica. **Resultados:** Nove estudos foram incluídos, totalizando 75 ensaios clínicos randomizados (ECRs) (n = 72.859 participantes). Remdesivir, cloroquina/hidroxicloroquina, ivermectina e colchicina não reduziram a mortalidade. Corticosteroide sistêmico reduziu discretamente a mortalidade de pacientes internados e diminuiu o número de dias de ventilação mecânica. Tocilizumabe reduziu discretamente a mortalidade até o 28º dia. Não há evidência de benefício de uso de vitamina D, azitromicina e anticorpos monoclonais. **Discussão:** Embora haja boa evidência para algumas intervenções, a maioria carece de estudos de melhor qualidade. No caso da cloroquina/hidroxicloroquina a evidência é fortemente desfavorável ao uso e suficiente para desencorajar novos estudos. Sugere-se a realização de novos ECRs de qualidade para intervenções cuja efetividade é ainda incerta, seguindo-se as recomendações do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement para melhor elucidação da questão. **Conclusão:** Não há suporte com bom nível de evidência atualmente para a maioria das intervenções para COVID-19, à luz das revisões sistemáticas da Cochrane.

**PALAVRAS-CHAVE:** Prática clínica baseada em evidências, terapêutica, COVID-19, coronavírus, revisão sistemática

<sup>I</sup>Doutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Professor titular de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA), São Paulo (SP), Brasil.

<sup>II</sup><https://orcid.org/0000-0002-2221-9535>

<sup>III</sup>Médica residente de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil.

<sup>IV</sup><https://orcid.org/0000-0002-6800-2323>

<sup>III</sup>Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Especialista em Informação no Centro Cochrane do Brasil, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>IV</sup><https://orcid.org/0000-0001-8470-861X>

<sup>IV</sup>Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

<sup>IV</sup><https://orcid.org/0000-0003-0890-594X>

Contribuição dos autores: Person OC: mentor, síntese de resultados, extração de dados e redação; Simonian AA: extração de dados; Puga MES: estratégia de busca e revisão metodológica e Atallah NA: revisão do texto e orientação.

Editor responsável por esta seção:

**Álvaro Nagib Atallah.** Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil; Diretor do Cochrane Brazil, São Paulo (SP), Brasil; Diretor Científico Adjunto da Associação Paulista de Medicina, São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência:

Osmar Clayton Person

Serviço de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA)

R. Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 — Jardim das Imbuías — São Paulo (SP) — CEP 04829-300

Tel. (11) 2141-8555 — E-mail: [operson@prof.unisa.br](mailto:operson@prof.unisa.br)

Fonte de fomento: nenhuma declarada. Conflito de interesses: nenhum declarado.

Entrada: 21 de fevereiro de 2022. Última modificação: 15 de março de 2022. Aceite: 16 de março de 2022.

## CONTEXTUALIZAÇÃO

Os coronavírus pertencem à família *Coronaviridae* e são conhecidos por causarem infecções respiratórias em mamíferos. Em humanos, as infecções podem ser assintomáticas ou acompanhadas de febre, tosse, fraqueza e distúrbios gastrointestinais. Em idosos e imunossuprimidos, a pneumonia pode ser severa e associada a alta mortalidade.<sup>1,2</sup>

Historicamente, três grandes epidemias de coronavírus são conhecidas, sendo a última iniciada ao final de 2019, a partir de um novo coronavírus.<sup>3</sup> Esse foi denominado oficialmente coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda severa (SARS-CoV-2) e a doença, causada por ele, foi designada como COVID-19.<sup>4</sup>

Acredita-se na possibilidade do novo coronavírus ter surgido ao final de 2019 em um mercado de animais de Wuhan (Província de Hubei, China). Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou o novo coronavírus emergência global. Em 24 de janeiro de 2020, a OMS reconheceu que a SARS-CoV-2 tinha plenas condições de causar uma pandemia, o que foi declarado oficialmente em 11 de março de 2020.<sup>5</sup>

Os pacientes acometidos pela COVID-19 podem apresentar febre, que pode variar de baixa a moderada (81%-98% dos casos), e tosse seca (48%-59% dos casos).<sup>5</sup> A invasão das células epiteliais alveolares relaciona-se a processo inflamatório, que se relaciona à dispneia em cerca de 30%. A sensação de aperto no peito e fadiga pode vir acompanhada ou não de mialgia.<sup>3</sup> Outros sintomas como anosmia e ageusia frequentemente podem estar presentes, embora sejam transitórios na maioria dos casos.<sup>6</sup>

A busca por tratamento eficaz passou a centralizar as ações dos pesquisadores desde o surgimento da doença. Moléculas inibidoras da replicação viral, inibidores de proteases e proteínas, inibidores da endocitose, anticorpos neutralizantes, dentre muitos meios, têm sido considerados e largamente estudados nesse momento.<sup>7</sup>

Quase tão logo identificado o novo coronavírus e o seu potencial de morbimortalidade, empresas farmacêuticas iniciaram pesquisas para desenvolvimento de vacinas, atualmente administradas na população mundial, objetivando a indução de anticorpos neutralizantes com capacidade de reduzir o impacto da gravidade de casos na sociedade e na economia global.<sup>8</sup>

Muitas intervenções terapêuticas medicamentosas e não medicamentosas são descritas na literatura como possivelmente eficazes contra a COVID-19. As condutas médicas envolvem um rol enorme de possibilidades terapêuticas, muitas delas discutíveis pela comunidade científica. Nossa motivação na realização deste estudo foi pela busca das melhores

evidências disponíveis na literatura acerca da efetividade das intervenções terapêuticas propostas para a COVID-19.

## OBJETIVOS

O presente estudo tem como objetivo sumarizar as evidências de revisões sistemáticas da Cochrane, referentes à efetividade das intervenções para tratamento da COVID-19 (SARS-CoV-2).

## METODOLOGIA

### Desenho de estudo

Trata-se de *overview* de revisões sistemáticas publicadas na Cochrane Library. Não houve restrições relativas ao local, data e idioma em que os estudos foram publicados.

### Crítérios de inclusão

#### *Tipos de participantes*

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas que envolveram ensaios clínicos randomizados (ECRs) com intervenções terapêuticas primárias em humanos envolvendo COVID-19 e que constam no banco de dados Cochrane Library. Não houve restrição de idade para inclusão dos participantes.

#### *Tipos de intervenções*

Foram consideradas todas as intervenções terapêuticas para COVID-19 que avaliaram melhora clínica e mortalidade. As intervenções foram comparadas a placebo ou qualquer outro controle, medicamentoso ou não.

#### *Tipos de resultados*

Foram considerados quaisquer resultados. Para o desfecho primário de análise foi avaliada a melhora clínica ao tratamento e a redução do risco de mortalidade e, para desfechos secundários, foram avaliadas a melhora na qualidade de vida e a ocorrência de eventos adversos.

### Processo de busca e seleção de estudos

A busca por revisões sistemáticas foi realizada em 15 de janeiro de 2022 na Cochrane Library, utilizando a terminologia oficial do MeSH (Medical Subject Headings) e da Cochrane Library (via Wiley). Foi utilizado o termo “COVID-19”. A estratégia de busca pode ser visualizada na **Tabela 1**.

As análises dos estudos, bem como a extração dos dados, foram realizadas respeitando os critérios de inclusão descritos. Todo o processo de extração de dados foi realizado por dois pesquisadores independentes.

Todas as revisões encontradas foram analisadas a partir do texto completo. A extração dos dados foi realizada a partir dos arquivos originais das revisões sistemáticas.

Utilizou-se uma folha de extração predeterminada, contendo os seguintes pontos principais: ano de publicação, nome dos autores e título da revisão, número de estudos primários, tipos e número de participantes, intervenções e resultados, análise de viés e suas justificativas, detalhes de grupos de intervenção, duração e parâmetros, período de acompanhamento e, quando presentes, valores estatísticos em metanálise, risco relativo, diferenças entre médias padronizadas ou não padronizadas e intervalo de confiança.

As análises quantitativas utilizadas das variáveis contínuas foram agrupadas em diferença média (*mean difference*, MD) ou diferença média padronizada (*standardized mean difference*, SMD) com intervalos de confiança de 95% (95% IC).

## RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em janeiro de 2022 um total de 46 revisões sistemáticas na Cochrane Library. Dessas, foram encontradas 9 revisões sistemáticas realizadas para avaliar estratégias terapêuticas para COVID-19. Todos esses estudos foram incluídos, totalizando 75 ECRs, que avaliaram 72.859 participantes.

As características desses estudos incluídos foram resumizadas e apresentadas na **Tabela 2**.<sup>9-17</sup>

## DISCUSSÃO

A COVID-19 indiscutivelmente veio para mudar a sociedade, impactando a economia global e a saúde das pessoas. E quando se fala em saúde, o objeto aqui é sua plenitude, sendo o psíquico o mais afetado. O medo e a necessidade mesclada de angústia promoveram uma guerra desesperada na busca por um tratamento eficaz contra o novo coronavírus.<sup>8</sup>

Imediatamente após o surgimento do vírus, as evidências embasadas na prática clínica já promoveram alicerces importantes relacionados às manifestações clínicas. Os estudos iniciais, em ritmo nunca visto antes, permitiram o desenvolvimento de vacinas em tempo recorde. Todavia, a necessidade de prevenção caminha ao lado da necessidade de tratamento dos acometidos e possibilidades terapêuticas,

medicamentosas ou não, começaram a surgir e a serem descritas como potencialmente eficazes na literatura recente.<sup>8</sup>

Em um prazo de pouco mais de dois anos, as pesquisas avançaram em um ritmo nunca visto e foi possível incluir nessa revisão 9 revisões sistemáticas, totalizando 75 ECR e 72.859 participantes avaliados. Evidentemente, trata-se de um vírus novo e de uma doença nova, o que desdobra tempo para o entendimento de mecanismos fisiopatológicos e o estabelecimento de estratégias terapêuticas. Aqui foi possível avaliar 9 estratégias de uso corrente para tratamento da COVID-19 e, como esperado, na maioria dos casos o nível de evidência é limitado. Entretanto, as revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane trazem informações importantes e, em alguns casos, com bom nível de evidência para alguns tratamentos.

Ansems e cols.<sup>9</sup> realizaram revisão sistemática avaliando a efetividade do remdesivir para COVID-19. Foram incluídos 5 ECR e 7.452 participantes foram avaliados. Em relação à mortalidade, o efeito é pequeno ou inexistente quando avaliados 7.142 pacientes hospitalizados (risco relativo, RR = 0,93, intervalo de confiança, IC 95% 0,81-1,06) até o 28º dia. O grau de certeza é moderado. A melhora clínica é incerta. Os autores ressaltam que até o momento a efetividade do remdesivir não pôde ser comprovada, sendo necessária a realização de novos estudos.

O estudo de Singh e cols.<sup>10</sup> avaliou a efetividade da cloroquina e hidroxiclouroquina em pacientes com COVID-19. O medicamento foi alvo de muita discussão no início da pandemia, dados os achados de eficácia obtidos contra o vírus em estudos *in vitro*. Contudo, os ensaios clínicos randomizados não evidenciaram resultados promissores. Não houve redução do risco de mortalidade e tampouco de risco de o paciente evoluir para ventilação mecânica. Ao contrário, seu uso comparado ao placebo triplica o risco de eventos adversos e revisão sistemática com 12 ECR e inclusão de 8.569 pacientes. Os autores desencorajam a realização de novos ECR para avaliação dessa intervenção para COVID-19.

Outro medicamento que ganhou popularidade com a pandemia de COVID-19 foi a ivermectina. Amplamente utilizada para tratamento de infectados e para prevenção da doença, a revisão sistemática realizada por Popp e cols.<sup>11</sup> não demonstrou qualquer efetividade contra a doença, seja para fins terapêuticos ou para prevenção. Foram avaliados 14 ECR, que avaliaram 1.678 pacientes. Os autores ressaltaram que a maioria dos estudos foi de baixa qualidade e a evidência é muito baixa, sendo sugerida a realização de novos ensaios clínicos.

Wagner e cols.<sup>12</sup> avaliaram a efetividade de corticosteroides sistêmicos para tratamento de pacientes com COVID-19. A revisão sistemática envolveu 11 ECR e 8.075 participantes. Foi encontrada ligeira redução na

**Tabela 1.** Estratégia de busca

|           |                                            |    |
|-----------|--------------------------------------------|----|
| #1        | MeSH descriptor: [COVID-19] this term only | 46 |
| ID        | Search Hits                                |    |
| #1        | MeSH descriptor: [COVID-19] this term only | 46 |
| Date Run: | 01/15/2022 07:08:37                        |    |

Tabela 2. Característica dos estudos incluídos

| Autores/ano                      | Amostra                 | Intervenção                                                                                                                                  | Viés | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ansems e cols./2021 <sup>9</sup> | 5 ECRs<br>n =<br>7.452  | Remdesivir versus placebo ou tratamento padrão para adultos hospitalizados com COVID-19 de qualquer gênero ou etnia.                         | alto | 1. Mortalidade por todas as causas até o 28º dia: 4 estudos, n = 7.142; evidência de certeza moderada (RR = 0,93, IC de 95% 0,81-1,06).                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remdesivir provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na mortalidade por todas as causas em até 28 dias em adultos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2.</li> <li>• Não se tem certeza sobre os efeitos do remdesivir na melhora e piora clínica.</li> <li>• Não há dados suficientes disponíveis para examinar o efeito do remdesivir na mortalidade entre os subgrupos definidos pelo suporte respiratório no início do estudo.</li> <li>• Estudos futuros devem fornecer dados adicionais sobre a eficácia e segurança do remdesivir para COVID-19.</li> </ul> |
|                                  |                         |                                                                                                                                              |      | 2. Duração até a liberação da ventilação mecânica invasiva: 2 estudos, n = 1.298, dados não agrupados; evidência de baixa certeza.                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                  |                         |                                                                                                                                              |      | 3. Duração até a liberação do oxigênio suplementar até o 28º dia: 3 estudos, n = 1.691; evidência de certeza muito baixa.                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                  |                         |                                                                                                                                              |      | 4. Nova necessidade de ventilação mecânica (oxigênio de alto fluxo, não invasiva ou ventilação mecânica invasiva) RR = 0,78, IC de 95% 0,48- 1,24; evidência de certeza muito baixa).                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                  |                         |                                                                                                                                              |      | 5. Nova necessidade de ventilação mecânica invasiva: 67 participantes a menos entre os 1.000 participantes; RR = 0,56, IC de 95% 0,41- 0,77; 2 estudos, n = 1.159; evidência de baixa certeza.                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                  |                         |                                                                                                                                              |      | 6. Nova necessidade de ventilação mecânica não invasiva ou oxigênio de alto fluxo (RR = 0,70, IC de 95% 0,51- 0,98); evidência de certeza muito baixa.                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                  |                         |                                                                                                                                              |      | 7. Nova necessidade de oxigênio por máscara nasal; RR = 0,81, IC de 95% 0,54 a 1,22; 1 estudo, 138 participantes; evidência de certeza muito baixa.                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                  |                         |                                                                                                                                              |      | 8. Qualidade de vida: nenhum dos estudos incluídos relatou qualidade de vida.                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                  |                         |                                                                                                                                              |      | 9. Taxa de eventos adversos graves em até 28 dias (RR = 0,75, IC de 95% 0,63 a 0,90; RD 63 a menos por 1.000, IC de 95% 94 menos para 25 menos; 3 estudos, 1.674 participantes); evidência de certeza moderada.                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                  |                         |                                                                                                                                              |      | 10. Taxa de eventos adversos (qualquer grau) (RR = 1,05, IC de 95% 0,86 a 1,27; 3 estudos, n = 1.674); evidência de certeza muito baixa.                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Singh e cols./2021 <sup>10</sup> | 12 ECRs<br>n =<br>8.569 | Avaliar os efeitos da cloroquina ou da hidroxicloroquina para o tratamento de COVID-19 sobre a mortalidade e o tempo de eliminação do vírus. | alto | • O uso da hidroxicloroquina faz pouca ou nenhuma diferença sobre o risco de morte por qualquer causa (RR = 1,09, IC de 95% 0,99 a 1,19; n = 8.208 participantes; 9 ECRs; evidência de alta qualidade).                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• A hidroxicloroquina tem pouco ou nenhum efeito sobre o risco de morte, e, provavelmente, nenhum efeito sobre a progressão para ventilação mecânica. O uso da hidroxicloroquina, comparado ao placebo, triplica o risco de eventos adversos, porém houve poucos eventos adversos graves.</li> <li>• Os resultados tornam menos provável que esses medicamentos sejam eficazes na proteção das pessoas contra a COVID-19.</li> </ul>                                                                                                                                    |
|                                  |                         |                                                                                                                                              |      | • A hidroxicloroquina pode fazer pouca ou nenhuma diferença sobre a proporção de pessoas com exame de PCR negativo para SARS-CoV-2 em amostras respiratórias colhidas no 14º dia após sua entrada no estudo (RR = 1,00, IC de 95% 0,91 a 1,10; n = 213; 3 ECRs; evidência de baixa qualidade).                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                  |                         |                                                                                                                                              |      | • A hidroxicloroquina provavelmente faz pouca ou nenhuma diferença na progressão do paciente para a ventilação mecânica (RR = 1,11, IC de 95% 0,91 a 1,37; n = 4.521; 3 ECRs; evidência de qualidade moderada).                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                  |                         |                                                                                                                                              |      | • A hidroxicloroquina provavelmente aumenta em cerca de três vezes o risco de eventos adversos (RR = 2,90, IC de 95% 1,49 a 5,64; n = 1.394; 6 ECRs; evidência de qualidade moderada), mas pode fazer pouca ou nenhuma diferença no risco de eventos adversos graves (RR = 0,82, IC de 95% 0,37 a 1,79; n = 1.004; 6 ECRs; evidência de baixa qualidade). |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                  |                         |                                                                                                                                              |      | • Hidroxicloroquina combinada com azitromicina versus tratamento habitual (n = 444): não houve diferença entre os grupos para os seguintes desfechos: morte, necessidade de ventilação mecânica, duração da internação hospitalar ou eventos adversos graves.                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                  |                         |                                                                                                                                              |      | • Risco maior de eventos adversos foi relatado no braço hidroxicloroquina-azitromicina: o prolongamento do intervalo QT.                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Continua.

Tabela 2. Continuação

| Autores/ano                      | Amostra              | Intervenção                                                                                                                                                                                                                 | Viés            | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Singh e cols./2021 <sup>10</sup> | 12 ECRs<br>n = 8.569 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliar os efeitos da cloroquina ou da hidroxicloroquina para o tratamento de COVID-19 sobre a mortalidade e o tempo de eliminação do vírus.</li> </ul>                              | alto            | <ul style="list-style-type: none"> <li>1 ECR comparou hidroxicloroquina versus febuxostat, (n = 60). Não foi detectada diferença no risco de hospitalização ou mudança no aspecto de tomografia computadorizada dos pulmões; não foram relatadas mortes.</li> <li>A hidroxicloroquina, comparada ao placebo, provavelmente aumenta o risco de eventos adversos (RR = 2,39, IC de 95% 1,83 a 3,11; n = 700; 1 ECR; evidência de qualidade moderada).</li> <li>A hidroxicloroquina pode fazer pouca ou nenhuma diferença sobre os eventos adversos graves (sem RR: nenhum participante teve eventos adversos graves; evidência de baixa qualidade).</li> <li>1 ECR tipo cluster (2.525 participantes) comparou hidroxicloroquina versus cuidados habituais para a prevenção da COVID-19 em pessoas com histórico de exposição à SARS-CoV-2 na Espanha. Não houve diferença no risco de COVID-19 confirmada sintomática ou na produção de anticorpos contra SARS-CoV-2.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>A hidroxicloroquina tem pouco ou nenhum efeito sobre o risco de morte, e, provavelmente, nenhum efeito sobre a progressão para ventilação mecânica. O uso da hidroxicloroquina, comparado ao placebo, triplica o risco de eventos adversos, porém houve poucos eventos adversos graves.</li> <li>Os resultados tornam menos provável que esses medicamentos sejam eficazes na proteção das pessoas contra a COVID-19.</li> </ul>              |
| Popp cols./2021 <sup>11</sup>    | 14 ECRs<br>n = 1.678 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliar a eficácia e segurança da ivermectina versus qualquer outra intervenção na COVID-19 e para a prevenção de uma infecção com SARS-CoV-2 (profilaxia pós-exposição).</li> </ul> | baixo a incerto | <ul style="list-style-type: none"> <li>Não há certeza se a ivermectina em comparação com placebo ou padrão de tratamento reduz ou aumenta a mortalidade (RR = 0,60, IC de 95% 0,14 a 2,51; 2 ECR, n = 185; evidência de certeza muito baixa).</li> <li>Piora clínica até o 28º dia avaliado como necessidade de ventilação mecânica invasiva (RR = 0,55, IC de 95% 0,11 a 2,59; 2 ECR, n = 185; evidência de certeza muito baixa).</li> <li>Necessidade de oxigênio suplementar (0 participantes necessitaram de oxigênio suplementar; 1 ECR, n = 45; evidência de certeza muito baixa).</li> <li>Eventos adversos dentro de 28 dias (RR = 1,21, IC de 95% 0,50 a 2,97; 1 ECR, n = 152; evidência de certeza muito baixa).</li> <li>Depuração viral no dia 7 (RR = 1,82, IC de 95% 0,51 a 6,48; 2 ECR, n = 159; evidência de certeza muito baixa).</li> <li>Ivermectina pode ter pouco ou nenhum efeito na melhora clínica até 28 dias (RR = 1,03, IC de 95% 0,78 a 1,35; 1 ECR; n = 73; evidência de baixa certeza) e duração da hospitalização (DM = -0,10 dias, IC de 95% -2,43 a 2,23; 1 ECR; n = 45; evidência de baixa certeza).</li> <li>Não há certeza se a ivermectina em comparação com o placebo ou tratamento padrão reduz ou aumenta a mortalidade em até 28 dias (RR = 0,33, IC de 95% 0,01 a 8,05; 2 ECR, n = 422; evidência de certeza muito baixa).</li> <li>Piora clínica em até 14 dias avaliada como necessidade de ventilação mecânica invasiva (RR = 2,97, IC de 95% 0,12 a 72,47; 1 ECR, n = 398; evidência de certeza muito baixa).</li> <li>Não temos certeza se a ivermectina reduz ou aumenta a depuração viral em sete dias (RR = 3,00, IC de 95% 0,13 a 67,06; 1 ECR, n = 24; evidência de baixa certeza).</li> <li>A ivermectina pode ter pouco ou nenhum efeito nos sintomas resolvidos em até 14 dias (RR = 1,04, IC de 95% 0,89-1,21; 1 ECR, n = 398; evidência de baixa certeza).</li> <li>Eventos adversos dentro de 28 dias (RR = 0,95, IC de 95% 0,86 a 1,05; 2 ECR, n = 422; evidência de baixa certeza).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Não há certeza sobre a eficácia e a segurança da ivermectina usada para tratar ou prevenir a COVID-19.</li> <li>Os estudos concluídos são pequenos e poucos são considerados de alta qualidade.</li> <li>Vários estudos estão em andamento e podem produzir respostas mais claras nas atualizações das revisões.</li> <li>A evidência atual disponível não sustenta o uso de ivermectina para tratamento ou prevenção de COVID-19.</li> </ul> |

Continua.

Tabela 2. Continuação

| Autores/ano                       | Amostra              | Intervenção                                                                                                                                                                              | Viés            | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wagner e cols./2021 <sup>12</sup> | 11 ECRs<br>n = 8.075 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliar se corticoides sistêmicos são eficazes e seguros no tratamento de pessoas com COVID-19, versus placebo, ou cuidados ou padrão.</li> </ul> | baixo a incerto | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tempo de tratamento: 20 dias; 10 ECRs (n = 7.989).</li> <li>Mortalidade por todas as causas: (mediana de 28 dias: DR = 30 em 1.000 participantes, menor que no grupo controle de 275 em 1.000 participantes; RR = 0,89, IC de 95% 0,80-1,00; 9 ECRs, n = 7.930; evidência de certeza moderada).</li> <li>O uso de corticosteroides pode aumentar os dias livres do ventilador (DM = 2,6 dias a mais que o grupo controle de 4 dias, IC de 95% 0,67 a 4,53; 1 ECR, n = 299; evidência de baixa certeza).</li> <li>Nova necessidade de ventilação mecânica invasiva: alto risco de viés decorrente de mortes que ocorreram antes da ventilação, evidência é de muito baixa certeza.</li> <li>Eventos adversos graves: 2 ECR (n = 678) avaliaram corticosteroides sistêmicos versus cuidados padrão (combinados ou não a placebo).</li> <li>Eventos adversos e infecções hospitalares, 5 ECR (n = 660).</li> <li>Alto risco de viés, definições heterogêneas e subnotificação.</li> <li>Diferentes tipos, dosagens ou momentos do uso de corticosteroides sistêmicos: 1 ECR que comparou metilprednisolona versus dexametasona (n = 86), certeza da evidência é muito baixa para mortalidade.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Evidência de moderada certeza de que corticosteroides sistêmicos reduzem ligeiramente a mortalidade por todas as causas em pessoas hospitalizadas por COVID-19 sintomático.</li> <li>Evidência de baixa certeza de que o uso de corticosteroides pode reduzir os dias livres do ventilador.</li> <li>Não há evidências a respeito do uso de corticosteroides no tratamento de pacientes com doença leve ou assintomática (não hospitalizados).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ghosh e cols./2021 <sup>13</sup>  | 10 ECRs<br>n = 6.428 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliar a eficácia e a segurança dos bloqueadores da interleucina-6 versus cuidados padrão ou placebo em pacientes com COVID-19.</li> </ul>       | Incerto         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tocilizumabe produziu pouca ou nenhuma melhora clínica no 28º dia (RR = 1,06, IC de 95% 1,00 a 1,13; <math>I^2 = 40,9\%</math>; 7 ECRs, n = 5.585).</li> <li>Tocilizumabe sobre a proporção de participantes com escore de Progressão Clínica da Organização Mundial da Saúde no 28º dia (RR = 0,99, IC de 95% 0,56 a 1,74; <math>I^2 = 64,4\%</math>; 3 ECRs, n = 712; evidência de baixa qualidade).</li> <li>Tocilizumabe reduziu a mortalidade por todas as causas no 28º dia (RR = 0,89, IC de 95% 0,82 a 0,97; <math>I^2 = 0,0\%</math>; 8 ECRs, n = 6.363; efeito absoluto: menos 32 mortes por 1.000 (evidência de alta qualidade)).</li> <li>Incerteza quanto ao efeito sobre a mortalidade no <math>\geq 60^\circ</math> dia (RR = 0,86, IC de 95% 0,53 a 1,40; <math>I^2 = 0,0\%</math>; 2 ECRs, n = 519; evidência de baixa qualidade).</li> <li>Tocilizumabe sobre eventos adversos (RR = 1,23, IC de 95% 0,87 a 1,72; <math>I^2 = 86,4\%</math>; 7 ECRs, n = 1.534; evidência de qualidade muito baixa).</li> <li>Tocilizumabe provavelmente produz poucos eventos adversos graves versus o placebo (RR = 0,89, IC de 95% 0,75 a 1,06; <math>I^2 = 0,0\%</math>; 8 ECRs, n = 2.312; evidência de qualidade moderada).</li> <li>Sarilumabe na mortalidade por todas as causas no 28º dia (RR = 0,77, IC de 95% 0,43 a 1,36; 2 ECRs, n = 880; evidência de baixa qualidade).</li> <li>Sarilumabe na mortalidade por todas as causas no <math>\geq 60^\circ</math> dia (RR = 1,00, IC de 95% 0,50 a 2,0; 1 ECR, n = 420; evidência de baixa qualidade).</li> <li>Sarilumabe e eventos adversos graves (RR = 1,17, IC de 95% 0,77 a 1,77; 2 ECRs, n = 880; evidência de baixa qualidade).</li> <li>É improvável que a sarilumabe produza aumento importante nos eventos adversos (RR = 1,05, IC de 95% 0,88 a 1,25; 1 ECR, n = 420; evidência de qualidade moderada).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Comparado com o tratamento padrão isolado ou o uso de placebo, o tocilizumabe reduz a mortalidade por todas as causas no 28º dia e, provavelmente, produz um pouco menos de eventos adversos graves. Porém, produz pouco ou nenhum aumento no desfecho melhora clínica (definida como alta hospitalar ou melhora medida por escalas definidas) após 28º dia.</li> <li>O impacto do tocilizumabe sobre outros desfechos é incerto.</li> <li>É necessário fazer metanálises dos dados individuais para identificar quais pacientes teriam maiores benefícios com esse tratamento.</li> <li>A evidência sobre os efeitos da sarilumabe é incerta e não há evidência disponível sobre os efeitos de outros agentes anti-interleucina-6.</li> </ul> |

Continua.

Tabela 2. Continuação

| Autores/ano                             | Amostra              | Intervenção                                                                                                                                                                                                                                  | Viés    | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mikolajewska e cols./2021 <sup>14</sup> | 3 ECRs<br>n = 11.525 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliar a eficácia e a segurança da colchicina no tratamento para COVID-19.</li> <li>Colchicina mais tratamento padrão versus tratamento placebo.</li> </ul>                                          | Incerto | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupo tratado com Colchicina por 28 dias.</li> <li>Mortalidade por todas as causas: (RR = 1,00, IC de 95% 0,93 a 1,08; 2 ECR, n = 11.445; evidência de certeza moderada).</li> <li>Piora do estado clínico: (RR = 1,02, IC de 95% 0,96 a 1,09; 2 ECR, n = 10.916; evidência de certeza moderada).</li> <li>Melhoria do estado clínico avaliada como os participantes que receberam alta com vida até o 28º dia, deterioração clínica ou morte em comparação com o tratamento padrão sozinho (RR = 0,99, IC de 95% 0,96 a 1,01; 1 ECR, n = 11.340; evidência de certeza moderada).</li> <li>Qualidade de vida, incluindo fadiga e estado neurológico: sem estudos relatando esse resultado.</li> <li>Eventos adversos: RR = 1,00, IC de 95% 0,56-1,78; 1 ECR, n = 72; evidência de certeza muito baixa.</li> <li>Eventos adversos graves: 0 eventos observados em 1 ECR, n = 105; evidência de certeza muito baixa.</li> <li>Tratamento de pessoas não hospitalizadas com infecção assintomática por SARS-CoV-2 ou COVID-19 leve.</li> <li>Mortalidade por todas as causas: OR = 0,57, IC de 95% 0,20 a 1,62; 1 RCT, n = 4.488; evidência de baixa certeza).</li> <li>Admissão ao hospital ou morte em 28 dias: RR = 0,80, IC de 95% 0,62 a 1,03; 1 ECR, n = 4.488; evidência de certeza moderada.</li> <li>Resolução dos sintomas: sem estudos relatando esse resultado.</li> <li>Eventos adversos: 1 ECR relatando eventos relacionados ao tratamento apenas em 4.412 participantes (evidência de baixa certeza).</li> <li>Eventos adversos graves: RR = 0,78, IC de 95% 0,61 a 1,00; 1 ECR, 4.412 participantes; evidência de certeza moderada.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>O uso de colchicina provavelmente tem pouca ou nenhuma influência na mortalidade ou progressão clínica em comparação com o placebo ou tratamento padrão sozinho.</li> <li>Não se pode afirmar que a colchicina aumenta o risco de eventos adversos (graves).</li> <li>Não há certeza sobre a evidência do efeito da colchicina em todas as causas de mortalidade para pessoas com infecção assintomática ou doença leve.</li> </ul> |
| Kreuzberger e cols./2021 <sup>15</sup>  | 6 ECRs<br>n = 17.495 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliar a eficácia e a segurança dos mAbs neutralizantes de SARS-CoV-2 para o tratamento de pacientes com COVID-19, em comparação com um comparador ativo, placebo ou nenhuma intervenção.</li> </ul> | Incerto | <ul style="list-style-type: none"> <li>Indivíduos não hospitalizados com COVID-19: 4 ECR: os agentes únicos bamlanivimabe (n = 465), sotrovimabe (n = 868), regdanvimabe (n = 307) e combinações de bamlanivimabe/etesevimabe (n = 1.035) e casirivimabe/imdevimabe (n = 799).</li> <li>Bamlanivimabe em comparação com placebo: 9 internados de 156 grupo placebo versus 1 internado em 101 tratados 0,7 g bamlanivimabe (RR = 0,17; IC de 95% 0,02-1,33).</li> <li>2 de 107 no grupo tratado com 2,8 g (RR = 0,32, IC de 95% 0,07 a 1,47).</li> <li>2 de 101 no grupo tratado com 7,0 g (RR = 0,34, IC de 95% 0,08 a 1,56); o tratamento com 0,7 g, 2,8 g e 7,0 g de bamlanivimabe pode ter taxas semelhantes de eventos adversos com o placebo (RR = 0,99, IC de 95% 0,66 a 1,50; RR = 0,90, IC de 95% 0,59 a 1,38; RR = 0,81, IC de 95% 0,52 a 1,27).</li> <li>Bamlanivimabe/etesevimabe em comparação com placebo: 10 mortes no grupo placebo e nenhuma no grupo bamlanivimabe/etesevimabe no dia 30 (RR = 0,05, IC de 95% 0,00-0,81). Bamlanivimabe/etesevimabe pode diminuir a internação hospitalar no dia 29 (RR = 0,30, IC de 95% 0,16 a 0,59). Bamlanivimabe/etesevimabe pode resultar em ligeiro aumento de eventos adversos (RR = 1,15, IC de 95% 0,83 a 1,59).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>A certeza na evidência para todos os indivíduos não hospitalizados é baixa, e para indivíduos hospitalizados é de muito baixa a moderada.</li> <li>Evidência atual insuficiente para conclusões em relação ao tratamento com mAbs neutralizantes de SARS-CoV-2.</li> <li>Novos estudos são necessários.</li> </ul>                                                                                                                  |

Continua.

Tabela 2. Continuação

| Autores/ano                            | Amostra                 | Intervenção                                                                                                                                                                                                                                  | Viés    | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kreuzberger e cols./2021 <sup>15</sup> | 6 ECRs<br>n =<br>17.495 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliar a eficácia e a segurança dos mAbs neutralizantes de SARS-CoV-2 para o tratamento de pacientes com COVID-19, em comparação com um comparador ativo, placebo ou nenhuma intervenção.</li> </ul> | Incerto | <ul style="list-style-type: none"> <li>Casirivimabe/imdevimabe em comparação com placebo: pode reduzir internações hospitalares ou morte (2,4 g: RR = 0,43, IC de 95% 0,08 a 2,19; 8,0 g: RR = 0,21, IC de 95% 0,02 a 1,79).</li> <li>Eventos adversos graves (2,4 g: RR = 0,68, IC de 95% 0,19 a 2,37; 8,0 g: RR = 0,34, IC de 95% 0,07 a 1,65).</li> <li>Sotrovimabe em comparação com placebo: não temos certeza se tem efeito na mortalidade (RR = 0,33, IC de 95% 0,01 a 8,18).</li> <li>Sotrovimabe na necessidade de ventilação não invasiva ou mortalidade (RR = 0,14, IC de 95% 0,01 a 2,76).</li> <li>Sotrovimabe pode reduzir a necessidade de oxigênio (RR = 0,11, IC de 95% 0,02 a 0,45).</li> <li>Sotrovimabe para admissão hospitalar ou óbito, dia 30 (RR = 0,14, IC de 95% 0,04 a 0,48).</li> <li>Sotrovimabe com pouco ou nenhum efeito em quaisquer eventos adversos (RR = 0,87, IC de 95% 0,66 a 1,16).</li> <li>Regdanvimabe em comparação com placebo: Tratamento com qualquer dose (40 mg/kg ou 80 mg/kg) comparado ao placebo pode diminuir as admissões hospitalares ou morte (RR = 0,45, IC de 95% 0,14-1,42; RR = 0,56, IC de 95% 0,19-1,60, 206 participantes).</li> <li>40 mg/kg pode ter pouco ou nenhum efeito (RR = 0,96, IC de 95% 0,64 a 1,43).</li> <li>2 ECRs avaliaram bamlanivimabe como agente único (n = 314) e casirivimabe/imdevimabe como terapia combinada (n = 9.785).</li> <li>Bamlanivimabe em comparação com placebo: não houve certeza se tem algum efeito sobre a mortalidade no dia 30 (RR = 1,39, IC de 95% 0,40 a 4,83).</li> <li>O bamlanivimabe pode ter pouco ou nenhum efeito no tempo de alta hospitalar (RR = 0,97, IC de 95% 0,78 a 1,20).</li> <li>Na mortalidade no dia 90 (RR = 1,09, IC de 95% 0,49 a 2,43).</li> <li>Bamlanivimabe no desenvolvimento de sintomas graves no dia 5 (RR = 1,17, IC de 95% 0,75-1,85) é incerto.</li> <li>O bamlanivimabe pode aumentar os graus 3-4 eventos adversos no dia 28 (RR = 1,27, IC de 95% 0,81-1,98).</li> <li>Casirivimabe/imdevimabe: tem pouco ou nenhum efeito sobre a mortalidade no dia 30 (RR = 0,94, IC de 95% 0,87 a 1,02).</li> <li>Casirivimabe/imdevimabe na necessidade de ventilação mecânica ou morte (RR = 0,96, IC de 95% 0,90 a 1,04).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>A certeza na evidência para todos os indivíduos não hospitalizados é baixa, e para indivíduos hospitalizados é de muito baixa a moderada.</li> <li>Evidência atual insuficiente para conclusões em relação ao tratamento com mAbs neutralizantes de SARS-CoV-2.</li> <li>Novos estudos são necessários.</li> </ul> |

Continua.

Tabela 2. Continuação

| Autores/ano                         | Amostra               | Intervenção                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Viés    | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Conclusão                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stroehlein cols./2021 <sup>16</sup> | 3 ECRs<br>n = 356     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliar se a suplementação de vitamina D é eficaz e segura para o tratamento de COVID-19 em comparação com um comparador ativo, placebo ou padrão de tratamento sozinho, e manter a atualidade das evidências, usando uma abordagem de revisão sistemática viva.</li> </ul>  | Incerto | <ul style="list-style-type: none"> <li>Eficácia da suplementação de vitamina D para pessoas com COVID-19 e doença moderada a grave: 2 ECRs, n = 313.</li> <li>Um estudo administrou doses múltiplas de calcifediol oral nos dias 1, 3 e 7. Outro estudo administrou uma única dose alta de colecalciferol oral.</li> <li>Mortalidade por todas as causas na alta hospitalar (n = 313).</li> <li>2 ECRs. Um estudo não relatou nenhuma morte quando tratada com vitamina D (n = 50), duas mortes (n = 26) no grupo controle (RR = 0,11, IC de 95% 0,01 a 2,13).</li> <li>Outro estudo: 9 mortes em 119 indivíduos no grupo de vitamina D, enquanto 6 participantes em 118 morreram no grupo de placebo (RR = 1,49, IC de 95% 0,55 a 4,04); evidência de certeza muito baixa.</li> <li>Necessidade de ventilação mecânica invasiva (n = 237).</li> <li>1 ECR, 9 de 119 participantes necessitaram de ventilação mecânica invasiva quando tratados com vitamina D, em comparação com 17 de 118 participantes no grupo de controle (RR = 0,52, IC de 95% 0,24-1,13); a suplementação de vitamina D pode diminuir a necessidade de ventilação mecânica invasiva (evidência de baixa certeza).</li> <li>Segurança da suplementação de vitamina D para doença moderada: vômito: 1 de 119 participantes após a ingestão de vitamina D (RR = 2,98, IC de 95% 0,12 a 72,30) (certeza muito baixa).</li> <li>Segurança da suplementação de vitamina D para pessoas com doença assintomática ou leve: 1 ECR, n = 40, sem desfechos priorizados.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Não há evidências suficientes para determinar os benefícios e danos da suplementação de vitamina D como tratamento de COVID-19.</li> <li>Houve heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos incluídos, principalmente por diferentes estratégias de suplementação, formulações, status de vitamina D dos participantes e resultados relatados.</li> </ul> |
|                                     |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Azitromicina na mortalidade por todas as causas no dia 28 (RR = 0,98; IC de 95% 0,90 a 1,06; n = 8.600; 4 ECRs; evidência de alta certeza).</li> <li>A azitromicina na piora clínica ou morte no dia 28 (RR = 0,95; IC de 95% 0,87 a 1,03; n = 7.311; 1 ECR; evidência de certeza moderada).</li> <li>A azitromicina na melhora clínica no dia 28 (RR = 0,96; IC de 95% 0,84 a 1,11; n = 8.172; 3 ECRs; evidência de certeza moderada).</li> <li>A azitromicina em eventos adversos graves (RR = 1,11; IC de 95% 0,89 a 1,40; n = 794; 4 ECRs; evidência de certeza moderada).</li> <li>A azitromicina para causa de arritmias (RR = 0,92; IC de 95% 0,73-1,15; n = 7.865; 4 ECRs; evidência de certeza moderada).</li> <li>Eventos adversos durante o estudo (RR = 1,20; IC de 95% 0,92 a 1,57; n = 355; 3 ECRs; evidência de baixa certeza).</li> <li>A azitromicina e o efeito na mortalidade por todas as causas no dia 28 (RR = 1,00; IC de 95% 0,06 a 15,69; n = 876; 3 ECRs; evidência de baixa certeza).</li> <li>Efeito na admissão ao hospital ou morte dentro de 28 dias (RR = 0,94; IC de 95% 0,57 a 1,56; n = 876; 3 ECRs; evidência de baixa certeza).</li> <li>Efeito na resolução dos sintomas no dia 14 (RR = 1,03; IC de 95% 0,95-1,12; n = 138; 1 ECR; evidência de baixa certeza).</li> <li>Efeito da zitromicina para eventos adversos graves (0 eventos adversos graves; n = 454; 2 ECRs; evidência de certeza muito baixa).</li> <li>1 estudo comparou a azitromicina à lincomicina em pacientes internados, mas não relatou nenhum desfecho primário.</li> <li>1 estudo comparou a azitromicina à claritromicina em pacientes ambulatoriais, mas não relatou nenhum resultado relevante.</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Popp e cols./2021 <sup>17</sup>     | 11 ECRs<br>n = 11.281 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliar a eficácia e a segurança dos antibióticos em comparação uns com os outros, nenhum tratamento, padrão de tratamento sozinho, placebo ou outra intervenção ativa com eficácia comprovada no tratamento de COVID-19 em pacientes ambulatoriais e internados.</li> </ul> | -       | <ul style="list-style-type: none"> <li>O risco de morte em pacientes com COVID-19 hospitalizados não é reduzido pelo tratamento com azitromicina após 28 dias.</li> <li>Pacientes internados com doença moderada e grave provavelmente não se beneficiam da azitromicina usada como antiviral e anti-inflamatório (certeza moderada).</li> <li>Ambulatorialmente, há evidências de baixa certeza de que a azitromicina pode não ter efeito benéfico para indivíduos com COVID-19.</li> <li>Não há ECRs disponíveis com outros antibióticos para tratamento antiviral e anti-inflamatório para COVID-19.</li> <li>Azitromicina, no contexto de resistência antimicrobiana, não deve ser usada para o tratamento de COVID-19 fora de ECRs bem planejados.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

ECRs = ensaios clínicos randomizados; mAbs = anticorpos monoclonais; DR = diferença de risco; DM = diferença das médias; IC = intervalo de confiança; RR = risco relativo; PCR = reação em cadeia da polimerase; OR = odds ratio (razão de chances).

mortalidade em pacientes sintomáticos hospitalizados (RR = 0,89, IC 95% - 0,80-1,00; 9 ECR, n = 7930); evidência de certeza moderada. Não há evidências a respeito do uso de corticosteroides no tratamento de pacientes ambulatoriais com doença leve ou assintomáticos.

Mais recentemente ganhou força no meio médico a possibilidade de eficácia dos bloqueadores da interleucina-6 (IL-6) no tratamento da COVID-19. Ghosn e cols.<sup>13</sup> avaliaram os IL-6 em revisão sistemática com abrangência de 10 ECR e 6.428 participantes. Comparado com o tratamento padrão isolado ou o uso de placebo, o tocilizumabe, principal representante dos IL-6, reduziu a mortalidade por todas as causas no 28º dia, associando-se a um pouco menos de eventos adversos graves. Porém, produz pouco ou nenhum aumento no desfecho melhora clínica (definida como alta hospitalar ou melhora medida por escalas definidas) após o 28º dia. Os autores sugerem a realização de novos estudos para esclarecer a real efetividade do tocilizumabe para tratamento da COVID-19.

Mikolajewska e cols.<sup>14</sup> investigaram a eficácia da colchicina para COVID-19. A revisão sistemática avaliou 3 ECR que totalizaram 11.525 participantes. Não foi evidenciado que a colchicina reduz a mortalidade por COVID-19 e eventos adversos graves não foram reportados.

Uma revisão sistemática com escopo de análise de anticorpos monoclonais (mABS neutralizantes) foi realizada por Kreuzberger e cols.<sup>15</sup> Seis ECRs foram incluídos, totalizando 17.495 pacientes avaliados. Não foi encontrada evidência que permita concluir a efetividade dos mABS neutralizantes para tratamento da COVID-19.

Na mesma linha, não foi encontrada evidência suficiente que suporte a suplementação de vitamina D para tratamento da COVID-19. O estudo de Stroehlein e cols.<sup>16</sup> avaliou 356 participantes de 3 ECR. Os autores destacaram a heterogeneidade

dos estudos, sobretudo por diferentes estratégias de suplementação, o que compromete a evidência de boa qualidade.

A utilização de antibióticos no tratamento da COVID-19 foi avaliada na revisão sistemática de Popp e cols.<sup>17</sup> Foram analisados 11 ECR e um total de 11.281 participantes. Todos os ensaios clínicos avaliaram a azitromicina, que desde o início da pandemia ficou estigmatizada como opção antimicrobiana de eleição no tratamento da COVID-19. Não foi encontrado nenhum benefício da azitromicina, tanto na redução da mortalidade até o 28º dia, quanto no paciente tratado ambulatorialmente. O nível de evidência é moderado.

No contexto, embora os achados da análise geral das revisões sistemáticas realizadas pela Cochrane para o tratamento da COVID-19, até o momento, tragam informações relevantes, nos casos em que a evidência é ainda limitada, recomenda-se a realização de novos ensaios clínicos de qualidade metodológica e atenção dos pesquisadores quanto ao relato de resultados desses estudos primários, sugerindo-se a utilização do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement para as devidas descrições dos achados desses estudos.

## CONCLUSÃO

As intervenções propostas para o tratamento da COVID-19, na maioria dos casos, carecem de boa evidência. Exceção à corticoterapia sistêmica e ao tocilizumabe, que parecem trazer algum benefício na redução de mortalidade. Há necessidade de novos estudos primários de qualidade, e sugerindo-se que os pesquisadores sigam as recomendações do CONSORT Statement para relato desses ensaios clínicos. No caso da cloroquina/hidroxyclo-roquina, a evidência desencoraja a realização de novos estudos, havendo indicativo de que a intervenção pode trazer mais danos do que benefícios ao paciente.

## REFERÊNCIAS

1. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523-34. PMID: 27344959; <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. PMID: 32007143; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
3. The New York Times. Coronavirus Updates: The Illness Now Has a Name, COVID-19. Available online: <https://www.nytimes.com/2020/02/11/world/asia/coronavirus-china.html>. Acessado em 2022 (22 fev).
4. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Coronavírus e novo coronavírus: o que é, causas, sintomas, tratamento e prevenção. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 Available from: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/coronavirus>. Acessado em 2021 (03 mar).

5. World Health Organization. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Available online: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acessado em 2022 (22 fev).
6. Síntesis Exploratoria Rápida de Evidencia. CORONAVIRUS 2019 (SARS-CoV-2). Unidad de Políticas de Salud Informadas por Evidencia & Unidad de Evidencia Clínica. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Disponível em: [https://bvssalud.org/vitrinas/wp-content/uploads/2020/04/26032020\\_REE\\_Coronavirus-2019\\_final..pdf](https://bvssalud.org/vitrinas/wp-content/uploads/2020/04/26032020_REE_Coronavirus-2019_final..pdf). Acessado em 2022 (22 fev).
7. Du L, He Y, Zhou Y, et al. The spike protein of SARS-CoV-2 a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(3):226-36. PMID: 3198616; <https://doi.org/10.1038/nrmicro2090>.
8. Person OC, Puga MES, Atallah AN. Intervenção com ivermectina para COVID-19 (SARS-CoV-2): sinopse baseada em evidências. *Diagnóstico e Tratamento* 2021;26(1):27-34.
9. Ansems K, Grundeis F, Dahms K, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD014962. PMID: 34350582; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014962>.
10. Singh B, Ryan H, Kredt T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2(2):CD013587. PMID: 33624299; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013587.pub2>.
11. Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;7(7):CD015017. PMID: 34318930; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015017.pub2>.
12. Wagner C, Griesel M, Mikolajewska A, et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;8(8):CD014963. PMID: 34396514; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014963>.
13. Ghosn L, Chaimani A, Evrenoglou T, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD013881. PMID: 33734435; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013881>.
14. Mikolajewska A, Fischer AL, Piechotta V, et al. Colchicine for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;10(10):CD015045. PMID: 34658014; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015045>.
15. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9(9):CD013825. PMID: 34473343; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013825.pub2>.
16. Stroehlein JK, Wallqvist J, Iannizzi C, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):CD015043. PMID: 34029377; <https://doi.org/10.1002/14651858>.
17. Popp M, Stegemann M, Riemer M, et al. Antibiotics for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;10(10):CD015025. PMID: 34679203; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015025>.