



**EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS
NO
TRATAMENTO DA COVID-19**

DOCUMENTO OFICIAL

BRASIL

Janeiro/ 2022

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DE TRATAMENTOS DA COVID-19

Versão 2.0, 11 de janeiro de 2022

A autoria deste documento é multidisciplinar de pesquisadores e médicos brasileiros de diferentes especialidades que atuam em vários níveis no combate ao COVID-19. Novas versões podem ser publicadas à medida que novos conhecimentos sobre a COVID-19 vão surgindo.

COORDENADOR		
Antônio Jordão de Oliveira Neto	CRM: 8604	PE

COMISSÃO CIENTÍFICA		
Ana Paula Anzolin	CRF: 19033	RS
Bruno Pamplona Ranieri Bastos	CRM: 4348	MA
Cirley Maria Moraes	CRM: 18417	RS
Diogo Viriato Silva Rodrigues	CRM: 10220	ES
Flávio Adsuara Cadegiani	CRM: 16219	DF
Gabriel Ricci Lorber	CRM: 27278	PR
Jandir de Oliveira Loureiro Junior	CRM: 72422	RJ
Lucy Kerr	CRM: 20963	SP
Luciane Berti	CRM: 1055	RO
Maria do Carmo Barbosa da Mota	CRM: 5392	PE
Maria Emilia Gadelha Serra	CRM: 63451	SP
Michelle Checter	CRM: 149393	SP
Priscila Coelho Rabelo Machado	CRM: 7842	ES
Regis Bruni Andriolo	CRBio: 75434	PA
Roberta Lacerda Almeida de Miranda Dantas	CRM: 6105	RN
Valéria Aparecida Caselli Ferreira	CRM: 9706	PA

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	5
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	8
ALGORITMO BÁSICO DE SUGESTÃO TERAPÊUTICA COM BASE NA FISIOPATOGENIA DA COVID-19	16
ALGORITMO DE PRINCÍPIOS PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO NA COVID-19.....	19
ALGORITMO DE SUGESTÃO TERAPÊUTICA PARA PROFILAXIA DA COVID-19.....	21
ALGORITMO DE SUGESTÃO TERAPÊUTICA PARA TRATAMENTO AMBULATORIAL/PRECOCE	23
ALGORITMO DE SUGESTÃO TERAPÊUTICA PARA TRATAMENTO HOSPITALAR/TARDIO.....	27
TRATAMENTO DA COVID-19 NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO.....	29
TRATAMENTO DA COVID-19 NA CRIANÇA.....	35
ESTUDO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO EM TODA A CIDADE DE ITAJAÍ – BRASIL.....	40
ADESÃO DO TRATAMENTO DA COVID-19, NO MUNDO	42
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SISTEMÁTICAS DOS TRATAMENTOS PARA COVID-19.....	43
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DOS ANTIANDROGÊNIOS	44
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA BROMEXINA	51
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA COLCHICINA.....	56
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DO FAVIPIRAVIR	63
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA FLUVOXAMINA.....	77
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA HIDROXICLOROQUINA COM E SEM AZITROMICINA.....	82

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA IVERMECTINA COM E SEM AZITROMICINA.....	111
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA NITAZOXANIDA.....	153
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA PROXALUTAMIDA.....	160
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA VITAMINA C	166
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA VITAMINA D.....	185
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DO ZINCO	212
ANÁLISE DE ESTUDOS COM RESULTADOS NEUTROS PARA O TRATAMENTO DA COVID-19	239

INTRODUÇÃO

Temos vivido dias intensos e encarado uma realidade nova, tanto no contexto Médico como Científico. Grandes desafios houve desde 2019, diante da realidade inexorável de tratar uma doença nova da qual nada sabíamos, a não ser, a incerteza e o medo que pairaram em todo mundo.

Medo que infelizmente veio acompanhado com uma certa insegurança, UMA vez que estivemos diante de um agravo o qual, tanto a Classe Médica e quanto o Meio Científico, não sabiam o que fazer nem como lidar com esse mal.

Até compreensível dizer que, lá em 2019, não havia tratamento e não tínhamos muito o que fazer e oferecer aos pacientes. Era tudo novo e, diante de uma patologia grave e com evolução rápida para mortalidade entre os casos notificados, só restava aos médicos cumprir sua missão de buscar estratégias e ações *off label*, ou seja, buscar alguma coisa a se fazer, em vista de trazer o melhor possível aos pacientes.

E foi o que aconteceu. Terapias foram surgindo e medicações foram despontando no cenário do tratamento. E dentre muitas delas podemos citar: Ivermectina, Hidroxicloroquina, Nitazoxanida, Azitromicina, Corticóide, Anticoagulantes, dentre outras.

E muito se foi discutindo sobre a real utilidade e eficácia das mesmas. E o que mais nos chamou a atenção é que percebemos muitos grupos científicos e grandes centros de ensino e de cuidados médicos, pelo mundo, se portarem de forma contrária. Situação que vivenciamos clara distinção entre a Teoria e a Prática.

Vimos nitidamente que foram criados dois mundos e duas realidades: um Cenário Teórico que insiste até hoje em dizer que não temos tratamento efetivo e eficaz para o Covid e, um outro, de Profissionais que decidiram encarar a doença e tratar pacientes com medicações funcionais e úteis no tratamento, pautado na observação e estudo também permanente. Todavia a ciência também se dividiu, entre as verdades limitadas, para aqueles que restringiam as publicações e os artigos aos limitados estudos e até mesmo alguns retratados por fraudes, diretamente ligados as industrias farmacêuticas e milhares de médicos no mundo que não se pautaram em conflito algum de interesse, para

buscar soluções práticas e fazer uma ciência não de interesses financeiros, mas baseada nos princípios bioéticos como um todo.

Os resultados falam por si só! Basta ter um entendimento claro da doença Covid-19 e como ela se processa em suas etapas evolutivas. Sabendo entrar com o tratamento nas fases certas, as chances de bons resultados são imensas! **Mas a chave está em tratar pacientes na Fase 01 e na Fase 02, agindo o mais inicial possível, proporcionando oportunidade de cura e recuperação.**

Costumamos dizer que tratar Covid-19 é muito fácil. Basta agir da forma certa e no momento certo. Agora, delegar aos pacientes não fazer nada nas fases iniciais, dizer que não tem tratamento e esperar os mesmos evoluírem na doença e, só depois instruí-los a procurarem assistências avançadas em hospitais e pleitear vagas em UTIs e estarem submetidos a ventilações mecânicas, é o mesmo que assinarmos um atestado de incapacidade e insanidade!

Diante disso, não temos como acreditar que uma instituição de tal renome como a CONITEC seja capaz de fazer o que fez, liberando o documento Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com COVID-19 **SEM NADA A OFERTAR DE SEGURO, BENÉFICO E ACESSÍVEL, apesar da vasta literatura mundial de benefícios com diversas medicações na terapia multidrogas, simplesmente negligenciados nesse documento, ao qual viemos nos posicionar totalmente contrários, pois existem mais de 600.000 brasileiros mortos e a mortalidade entre os casos notificados ainda está próxima a 3%.** A CONITEC, na responsabilidade e a capacidade técnica a ela delegados, não pode assumir a prerrogativa de ineficiência e incapacidade, uma vez que toda a população da nação brasileira depende de seus atos e posicionamentos.

Redigiram uma diretriz que indiretamente diz: “Não sabemos o que fazer diante dessa doença. Não temos respostas às demandas da população carente de cuidados diante da doença do Covid. Não temos um tratamento a oferecer. E mesmo não tendo uma direção, estamos aqui para negar a iniciativa de profissionais médicos que salvaram e cuidaram de milhares e milhares de brasileiros.”

Foi o que transpareceu de uma diretriz bem elaborada, mas que em resumo não passou de um atestado de ineficácia e ineficiência.

Acreditamos muito no potencial dos médicos brasileiros e sabemos muito bem que se estiverem bem instruídos, eles podem ajudar e muito, no tratamento dessa doença. E podemos salientar que Covid-19 tem tratamento sim e, diga-se de passagem, muito eficaz e funcional. Basta aplicá-lo da forma devida e correta, que os resultados virão, à medida que forem implementados os usos adequados de cada medicação.

E confirmando e embasando o que afirmamos acima, elencamos algumas drogas que foram reposicionadas no cenário da doença e que hoje podemos dizer que têm embasamento tanto científico quanto prático. Avaliem os estudos e observem que temos muitas bases claras e científicas, para mostrar à CONITEC e à Sociedade, que há uma resposta positiva e efetiva de enfrentamento à essa doença.

As drogas aqui levantadas cientificamente para a vasta possibilidade terapêutica na luta no Brasil e no Mundo contra a Covid-19 e seus danos crônicos, além da trágica mortalidade entre os casos notificados, não se limitam a 10 ou 20 estudos ou 3 a 4 países, mas sim, a centenas de estudos nesta corrida intensa pela vida, em quase 2 anos de pandemia, com resultados científicos que nos dão armas terapêuticas seguras e acessíveis, aqui levantadas as opções antivirais e imunomoduladoras, além dos benefícios certos da corticoterapia e anticoagulantes, com níveis de evidência em meta-análise por exemplo: da Hidroxicloroquina, já nível 1A de evidência, como também nível 1 A da Colchicina e Vitamina D; nível 1 B para Ivermectina, Nitazoxanida, Favipiravir, Proxalutamida, Fluvoxamina, Zinco e Nível 2 B para Vitamina C e Bromexina, levantadas nessa ampla revisão, para fins de uma ANÁLISE E AJUSTE POR PARTE DA RESPEITADA CONITEC, NAS DIRETRIZES A SEREM LIBERADAS, DA QUAL MILHARES DE MÉDICOS NAS UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE-UBSs E UNIDADES DE PRONTO ATENDIMENTOS-UPAs PRECISAM DE RESPOSTAS E ORIENTAÇÃO PARA FAZER MAIS, EM NÍVEL DE AÇÃO PRÁTICA TERAPÊUTICA, NO DIA A DIA DO DEVER MÉDICO DE AGIR. Enquanto em paralelo segue a Ciência e suas Verdades Transitórias. A Não Maleficência, a Beneficência, a Justiça/Equidade e Autonomia permanecem sendo princípios Bioéticos a serem pesados e praticados por cada Médico e ainda, nas ações de Políticas Públicas, cujo foco é Cuidar e Garantir o Bem-Estar aos mais Vulneráveis.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Nas avaliações tecnológicas em saúde, especificamente no caso de avaliação da efetividade e segurança de tratamentos, há um instrumental que abrange os níveis de evidências. Eles variam do maior nível (revisões sistemáticas com meta-análises de estudos controlados e randomizados) para os menores, como os estudos observacionais menos rigorosos ou até a simples opinião de especialistas.

Assim, diante da ausência de opções idealmente comprovadas pelo melhor nível de evidência, é parte da boa prática das decisões baseadas em evidências o uso de informações de menor rigor, desde que sejam feitas as ressalvas (BURNS et al., 2011). No entanto, o que tem sido visto ao longo destes meses é a veemente e injustificável rejeição institucional de medicamentos baratos e seguros, com base na ausência de revisões sistemáticas com metaanálises de estudos controlados e randomizados, e isso constitui uma perversão da aplicabilidade dos diferentes níveis de evidências.

Por fim, o melhor nível de evidência parece já estar disponível, independente de ser ou não passível de críticas, como ocorre com qualquer estudo científico (LADAPO et al., 2020).

Não tendo qualquer razão para campanhas institucionais contra a decisão compartilhada entre médicos e pacientes para o uso de medicações para o tratamento da COVID-19. Sendo que as preferências do paciente fazem parte do tripé que define a boa prática baseada em evidências, citando-se, especificamente, as preferências e valores do paciente, a melhor evidência científica e o expertise do profissional de saúde (SACKETT et al., 2007).

CONCEITOS

De acordo com Bhandari e Giannoudis (2006).

Evidência Científica

- Uma evidência científica é o conjunto de elementos utilizados para apoiar ou refutar uma hipótese ou teoria científica.
- A força de uma evidência é variável e geralmente baseada nos resultados da análise estatística e no controle científico.
- Podem existir vários níveis de evidência, a favor ou contra, para uma mesma hipótese ou teoria científica.

Comprovação científica

- É o conjunto de processos e métodos teóricos e práticos, conhecidos como Método Científico, que são realizados para averiguar sistematicamente a verdade e formar a certeza de que um determinado fato ou fenômeno de qualquer natureza é real, mensurável e passível de averiguação a qualquer momento pelos processos e instrumentos de controle, teóricos e práticos através de provas científicas.

Hipótese científica

- Nascem da observação de fatos, como uma tentativa de explicá-los, e é passível de ser testada para verificar sua veracidade, normalmente através de um método científico, contribuindo para a formulação de novas hipóteses.

Teoria Científica

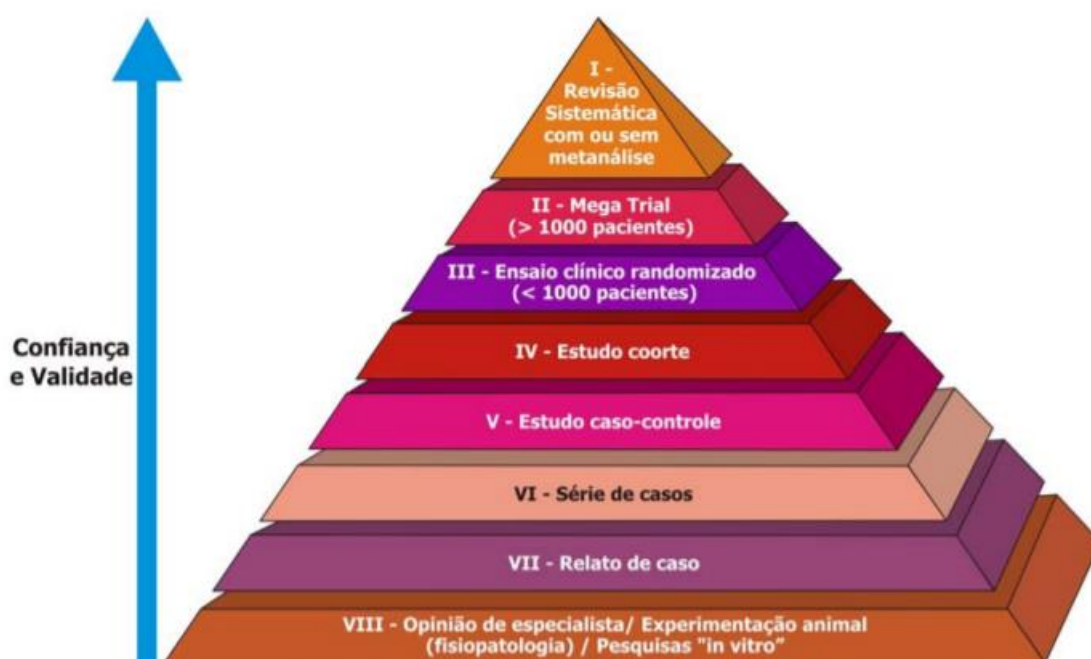
- Conjunto de hipóteses testadas e cientificamente sólidas, organizadas de forma a dar uma explicação lógica para determinado fato ou ocorrência.

Medicina Baseada em Evidências

- É o uso consciente, explícito e criterioso das melhores evidências atuais na tomada de decisões sobre o cuidado de pacientes individuais. A prática da medicina baseada em evidências significa integrar a experiência clínica individual com as melhores evidências clínicas externas disponíveis de pesquisas sistemáticas. Por experiência clínica individual, queremos dizer a proficiência e o julgamento que os médicos individuais adquirem por meio da experiência clínica e da prática clínica.

Em 1995, Cook et al. idealizaram em sua publicação uma classificação resumida com níveis de evidência e graus de recomendação. Esse estudo originou-se de revisão de outros guidelines descritos pelo *American College of Chest Physicians Antithrombotic Consensus Conferences*. A partir desse estudo, Atallah (1998) idealizou um formato simplificado e prático do trabalho de Cook para a classificação de trabalhos sobre terapêutica, demonstrado na Figura 1.

Figura 1. Gráfico demonstrativo dos níveis de evidências segundo o tipo de estudo.



Fonte: Figura extraída de Tese de Doutorado de El Dib, (2006).

Diversas classificações estão disponíveis na literatura, porém, o score mais clássico para classificação dos estudos primários foi sistematizado pelo Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford (*Centre for Evidence-based Medicine* – CEBM) em 1998 e sua última atualização foi realizada em 2009.

Figura 2. Níveis de evidência e graus de recomendação

Nível	Terapia/Prevenção Etiologia/Dano	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/Estudos de prevalência	Econômico/Decisão de análise
1a	Estudos de RS (homogeneidade)* /ou estudos ensaio clínico randomizados (ECR)	Estudos de RS* (homogeneidade)* de estudos de coorte com controle desde o início dos casos; NDC† com validade em diferentes populações	Estudos de RS (homogeneidade)* de nível 1 em estudos diagnósticos; NDC† de estudos 1b de diferentes centros clínicos	Estudos de RS (homogeneidade)* ou estudos de coorte prospectivos	Estudos de RS (homogeneidade)* ou nível 1 de estudos com ênfase econômica
1b	Estudos individuais randomizados e controlados com estrito intervalo de confiança	Estudos individuais de coorte com > 80% de seguimento; NDC† validado em grupo populacional	Validação‡ de estudos de coorte com bom§ padrão de referência; NDC† testado em um único centro	Estudos de coorte prospectivos com bom seguimento	Análise baseada em custos clínicos ou alternativas de custos; RS* de evidências; incluindo análises de sensibilidade de várias alternativas
1c	Todos morriam antes do tratamento e alguns sobreviviam após início do tratamento, mas nenhum morria na vigência do tratamento ¶	Todos morriam antes do tratamento e alguns sobreviviam após início do tratamento, mas nenhum morria na vigência do tratamento §	Absoluta sensibilidade; absoluta especificidade**	Todos ou nenhum da série de casos	Estimativa de análise com absoluta estimativa de melhora ou piora††
2a	RS (homogeneidade)* de estudos de coorte	RS (homogeneidade)* /ou outros estudos de coorte retrospectivo ou grupo controle dos grupos de estudos clínicos randomizados	RS (homogeneidade)* estudos diagnósticos de nível 2 ou com melhores níveis de evidência	RS (homogeneidade)* de 2b e estudos com melhores níveis de evidência	RS (homogeneidade)* de estudos com ênfase econômica com nível de evidência 2 ou com melhores níveis de evidência

2b	Estudos de coorte individual (incluindo estudos randomizados de baixa qualidade, isto é < 80% de seguimento)	Estudos de coorte retrospectivos ou de seguimento de grupo-controlado de pacientes tratados por estudos clínicos randomizados; derivados de NDC† que utilizam análise de regressão ††	Estudos de coorte exploratórios‡ com bom§ padrão de referência (ouro); derivados de NDC† com análise de regressão dos dados‡‡	Estudos de coorte retrospectivos, ou com pobre seguimento	Análise baseada em custos ou alternativas limitadas de revisão de evidências de estudos simples incluindo análise de sensibilidade de várias alternativas
2c	Estudos de desfechos; estudos ecológicos	Estudos de desfechos		Estudos ecológicos	Estudos de desfecho ou de auditoria
3c	RS (homogeneidade)* de estudos de casos e controles		RS (homogeneidade)* de 3b e estudos melhores	RS (homogeneidade)* de 3b e estudos melhores	RS (homogeneidade)* de 3b e estudos melhores

Nível	Terapia/Prevenção Etiologia/Dano	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/Estudos de prevalência	Econômico/Decisão de análise
3b	Estudos individuais de casos e controles		Estudos não consecutivos ou sem aplicar padrão-ouro de referência	Estudo de coorte não consecutivo, ou população muito limitada	Análise baseada em alternativas limitadas de custo, dados de estimativas muito pobres, mas incorporando análise de sensibilidade
4	Série de casos (ou estudos de coorte com pobre qualidade ou estudos de casos e controles) §§	Série de casos (com pobre qualidade de prognóstico), estudos de coorte***	Estudos de casos e controles que não dependem de padrão-ouro	Série de casos ou estudos que substituem o padrão-ouro	Análise de decisão sem análise de sensibilidade
5	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de Fisiologia ou em princípios de ciências básicas	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de Fisiologia ou em princípios de ciências básicas	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de Fisiologia ou em princípios de ciências básicas	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de Fisiologia ou em princípios de ciências básicas	Opinião de especialista, sem explicitar uma avaliação crítica ou baseada em estudos de Fisiologia ou em princípios de ciências básicas

- (*) Revisão sistemática (RS), com homogeneidade, significa estar livre de variação heterogênea.
- (†) Normas de decisão clínica (NDC) representadas graficamente por algoritmos ou sistema de escores, o qual fornece estimativa de diagnóstico ou prognóstico.
- (‡) Validando estudos de testes diagnósticos específicos, baseados anteriormente em evidência, estudo de coletas de informação e análise de dados (utiliza análise de regressão) para encontrar fatores que possam ser considerados significantes.
- (§) Bom padrão é como se chama o “padrão-ouro”, são testes independentes e aplicados às cegas objetivamente em todos os pacientes.
- (||) Bom seguimento (> 80%) em estudos com diagnóstico diferencial, com adequado tempo de acompanhamento: em quadro agudo (1-6 meses) e em quadro crônico (1-5 anos).
- (¶) Quando todos os pacientes morriam antes de fazer o tratamento, mas agora alguns sobrevivem com o início da terapêutica, ou quando alguns pacientes morrem antes de o tratamento tornar-se disponível, entretanto nenhum morre na vigência do tratamento.
- (**) Há absoluta especificidade (resultado negativo) quando exclui o diagnóstico. Há absoluta sensibilidade (teste positivo) quando o teste define o diagnóstico.
- (††) Estimativa de tratamentos de maior valor são claramente os que possuem baixo custo. Estimativa de tratamento de menor valor pode ser uma opção boa, mas mais cara, e também pode ser uma opção ruim com igual custo ou ainda mais cara.
- (‡‡) Estudos de validação testam a qualidade de um teste diagnóstico específico, com base em evidências prévias. Um estudo exploratório coleta informações e utiliza a análise de regressão para identificar fatores que sejam significativos.
- (§§) Estudos de coorte (com pobre qualidade) – falharam em definir a comparação entre os grupos e/ou falharam em mensurar exposição e desfecho (preferencialmente deveriam ser cegos); falharam em

identificar grupo-controle e fatores de confusão; o seguimento não foi suficientemente longo para avaliar o desfecho; o seguimento dos pacientes não foi completo.

Por estudo caso-controle de baixa qualidade, entendemos aquele que falhou em definir claramente os grupos de comparação e/ou falhou em medir exposições e resultados nos mesmos (preferencialmente cegos), proposta objetiva nos casos e controles e/ou falhou em identificar ou controlar erros conhecidos.

- (***) Estudos de coorte, com enfoque de prognóstico, são considerados de pobre qualidade quando ocorre viés na seleção da amostra; mensuração do desfecho ocorre somente quando < 80% dos pacientes concluem o estudo; quando os desfechos são determinados, mas não blindados e não há objetividade nem correção dos fatores de confusão.

Fonte: CEBM, 2013.

Os diferentes níveis de evidências são classificados nos graus de recomendações (força ou ênfase da recomendação), conforme figura 3, abaixo.

Figura 3. Grau de recomendação

A	Consiste em estudos de nível 1 (1a, 1b, 1c).
B	Consiste em estudos do nível 2 (2a, 2b, 2c) e 3 (3a, 3b) ou generalização* de estudos de nível 1.
C	Consiste em estudos de nível 4 ou generalização* de estudos de nível 2 ou 3.
D	Consiste em estudos de nível 5 ou qualquer estudo inconclusivo de qualquer nível.

(*) generalização são estudos nos quais os dados são usados em uma situação que tem diferenças clínicas potencialmente importantes do que a situação de estudo original.

Fonte: CebM, 2013 e Regina El Dib 2014.

Figura 4. Grau de recomendação e sugestão para a prática clínica.

<i>Grau</i>	<i>Grau de recomendação</i>	<i>Sugestão para a prática</i>
A	A USPSTF recomenda esse serviço. Há uma grande certeza de que o benefício é substancial.	Ofereça ou providencie esse serviço.
B	A USPSTF recomenda o serviço. Há uma grande certeza de que o benefício é moderado ou há moderada certeza de que o benefício é moderado ou substancial.	Ofereça ou providencie esse serviço.
C	A USPSTF recomenda contra o uso rotineiro do serviço. Há considerações de que o suporte deva ser providenciado para o paciente de modo individual. Há uma grande ou moderada certeza de que o benefício é pequeno.	Ofereça ou providencie esse serviço somente se outras considerações suportarem o apoio ou a prestação do serviço em um paciente individual.
D	A USPSTF recomenda contra o serviço. Há moderada ou grande certeza de que com o serviço não há benefício ou que os malefícios superem os benefícios.	Desencoraje o uso do serviço.
E	A USPSTF conclui que a evidência atual é insuficiente para o balanço entre os benefícios e prejuízos do serviço. A evidência é escassa, de má qualidade ou conflitante. O equilíbrio entre benefícios e prejuízos não pode ser determinado.	Se esse serviço é oferecido, os pacientes devem entender a incerteza sobre o equilíbrio entre benefícios e prejuízos.

*USPSTF (United States <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33387997/preventive Services Task Force>)

Fonte: Regina El Dib 2014.

ALGORITMO BÁSICO DE SUGESTÃO TERAPÊUTICA COM BASE NA FISIOPATOGENIA DA COVID-19

Published online: December 30, 2020



IMR Press

Review

Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment of early ambulatory high-risk SARS-CoV-2 infection (COVID-19)

Peter A. McCullough^{1,*}, Paul E. Alexander², Robin Armstrong³, Cristian Arvinte⁴, Alan F. Bain⁵, Richard P. Bartlett⁶, Robert L. Berkowitz⁷, Andrew C. Berry⁸, Thomas J. Borody⁹, Joseph H. Brewer¹⁰, Adam M. Brufsky¹¹, Teryn Clarke¹², Roland Derwand¹³, Alieta Eck¹⁴, John Eck¹⁴, Richard A. Eisner¹⁵, George C. Fareed¹⁶, Angelina Farella¹⁷, Silvia N. S. Fonseca¹⁸, Charles E. Geyer, Jr.¹⁹, Russell S. Gonnering²⁰, Karladine E. Graves²¹, Kenneth B. V. Gross²², Sabine Hazan²³, Kristin S. Held²⁴, H. Thomas High²⁵, Stella Immanuel²⁶, Michael M. Jacobs²⁷, Joseph A. Ladapo²⁸, Lionel H. Lee²⁹, John Littell³⁰, Ivette Lozano³¹, Harpal S. Mangat³², Ben Marble³³, John E. McKinnon³⁴, Lee D. Merritt³⁵, Jane M. Orient³⁶, Ramin Oskoui³⁷, Donald C. Pompan³⁸, Brian C. Procter³⁹, Chad Prodomos⁴⁰, Juliana Cepelowicz Rajter⁴¹, Jean-Jacques Rajter⁴¹, C. Venkata S. Ram⁴², Salete S. Rios⁴³, Harvey A. Risch⁴⁴, Michael J. A. Robb⁴⁵, Molly Rutherford⁴⁶, Martin Scholz⁴⁷, Marilyn M. Singleton⁴⁸, James A. Tumlin⁴⁹, Brian M. Tyson⁵⁰, Richard G. Urso⁵¹, Kelly Victory⁵², Elizabeth Lee Vliet⁵³, Craig M. Wax⁵⁴, Alexandre G. Wolkoff⁵⁵, Vicki Wooll⁵⁶ and Vladimir Zelenko⁵⁷

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33387997/>

A fisiopatologia complexa e multifacetada da doença COVID-19 com risco de vida, incluindo danos a órgãos mediados por vírus, tempestade de citocinas e trombose, justifica intervenções precoces para abordar todos os componentes da doença devastadora.

Em países onde o niilismo terapêutico é prevalente, os pacientes enfrentam sintomas crescentes e, sem tratamento precoce, podem sucumbir a atrasos no atendimento hospitalar e à morte.

O início imediato e imediato da terapia multidroga sequenciada é uma solução amplamente disponível e atualmente disponível para conter a maré de hospitalizações e morte.

Uma abordagem terapêutica multifacetada inclui:

- 1) nutracêuticos adjuvantes
- 2) terapia anti-infecciosa intracelular combinada
- 3) corticosteroides inalados / orais
- 4) agentes antiplaquetários / anticoagulantes
- 5) cuidados de suporte, incluindo oxigênio suplementar,

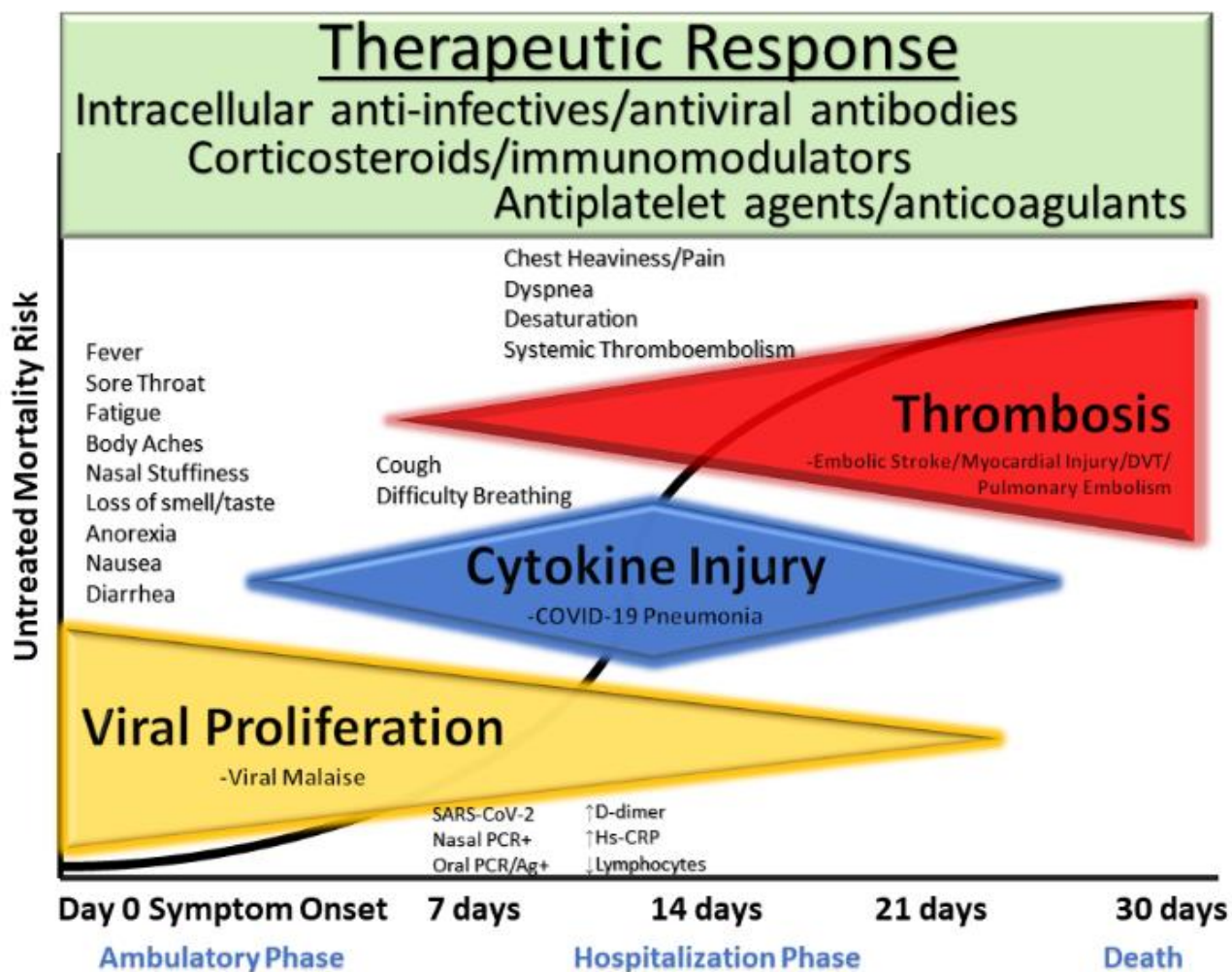
monitoramento e telemedicina.

Ensaio clínicos randomizados de novas terapias orais individuais não forneceram ferramentas para os médicos combaterem a pandemia

na prática. Nenhuma opção terapêutica única até agora foi totalmente eficaz e, portanto, uma combinação é necessária neste momento.

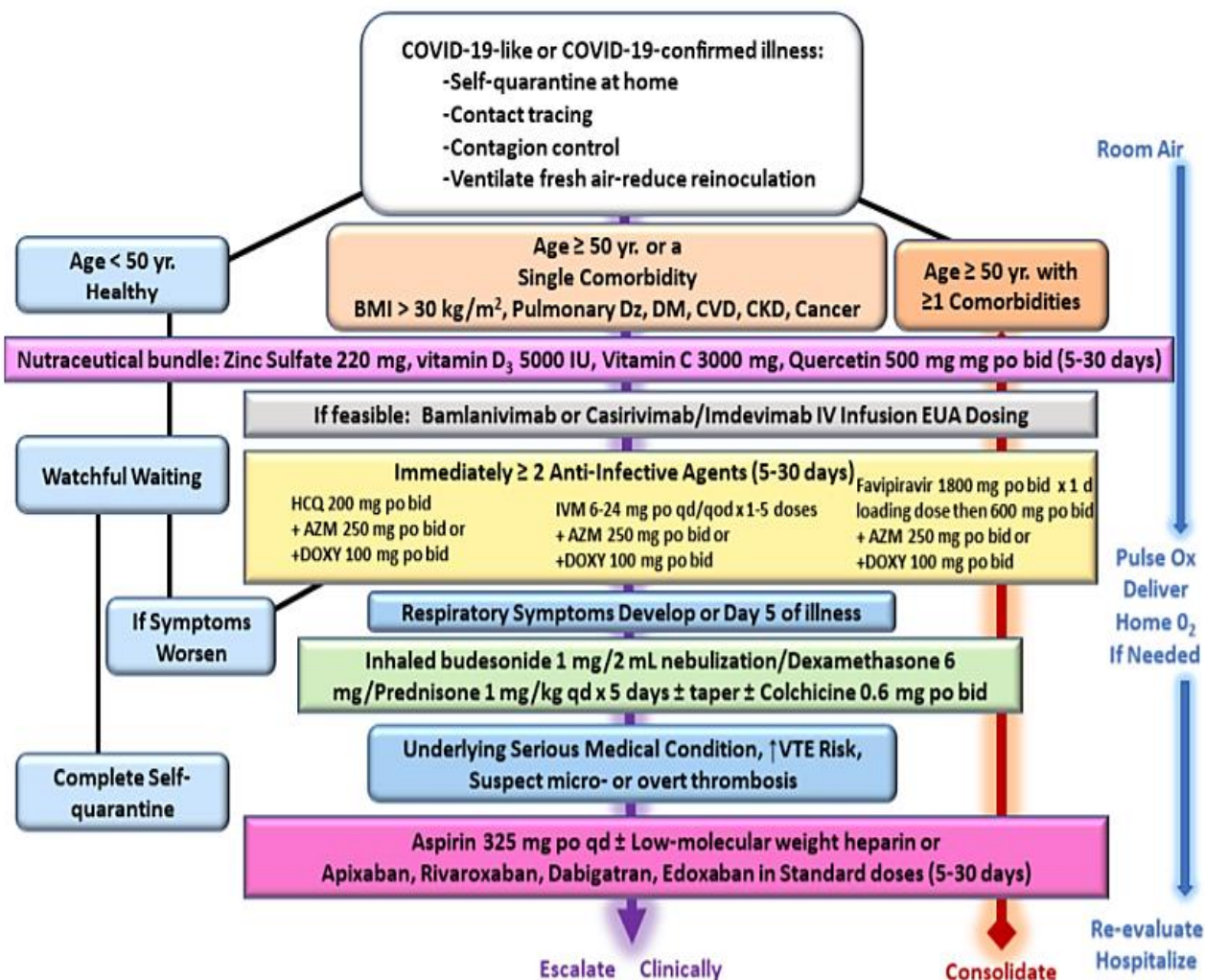
Um pivô imediato urgente de um único medicamento para regimes de terapia multidroga sequenciada deve ser empregado como uma estratégia crítica para lidar com o grande número de pacientes com COVID-19 agudo com o objetivo de reduzir a intensidade e duração dos sintomas e evitar hospitalização e morte.

Figura 5. As três dimensões da infecção e uma abordagem multi-medicamentosa sequenciada para reduzir a hospitalização e a morte.



Fonte: Adaptado de McCullough et al., 2020.

Figura 6. Algoritmo de tratamento multidrogas sequencial para COVID19.



BMI=body mass index, Dz=disease, DM=diabetes mellitus, CVD=cardiovascular disease, CKD=chronic kidney disease, yr=years, HCQ=hydroxychloroquine, AZM=azithromycin, DOXY=doxycycline, IVM=ivermectin, VTE=venous thrombo-embolic, EUA=Emergency Use Authorization (U.S. administration)

IMC = índice de massa corporal, Dz = doença, DM = diabetes mellitus, DCV = doença cardiovascular, doença renal crônica, HCQ = hidroxicloroquina, IVM = ivermectina, Mgt = manejo, Ox = oximetria.

Fonte: Adaptado de McCullough et al., 2020.

ALGORITMO DE PRINCÍPIOS PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO NA COVID-19

Desenvolvido pelos autores do presente documento.



TRATAMENTO OBRIGATÓRIO DO PONTO DE VISTA DA BIOÉTICA
(ao menos para pacientes de alto risco)

TRATAMENTO	PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO
NENHUM TRATAMENTO SERÁ 100% EFICAZ	DESFECHOS DESFAVORÁVEIS NÃO SIGNIFICAM, NECESSARIAMENTE, QUE DETERMINADO TRATAMENTO É INEFICAZ
A MEDICAÇÃO PODE ATUAR MAIS TARDIAMENTE	A PROGRESSÃO DA DOENÇA NÃO SIGNIFICA, NECESSARIAMENTE, FALHA TERAPÊUTICA
FISIOPATOLOGIA COMPLEXA	MÚLTIPLOS ALVOS TERAPÊUTICOS = MULTIPLAS DROGAS, EM ATUAÇÃO SINÉRGICA
O MESMO VIRUS CAUSA UM LARGUÍSSIMO ESPECTRO DE GRAVIDADE	COVID-19 DEPENDE MAIS DA SAÚDE DO HOSPEDEIRO DO QUE DO VIRUS EM SI
MAIOR POTENCIAL DE GRAVIDADE	MAIOR AGRESSIVIDADE NO TRATAMENTO
VARIANTES DO SARS-CoV-2 TÊM FISIOPATOLOGIA, APRESENTAÇÃO CLÍNICA E EVOLUÇÃO DISTINTAS	RACIOCÍNIO FISIOPATOLÓGICO QUE ANTECEDE POSICIONAMENTO DE SOCIEDADES É NECESSÁRIO
ENSAIOS CLÍNICOS SÃO, QUASE SEMPRE, RELACIONADOS A VARIANTES ANTERIORES	NÃO BASEAR-SE SOMENTE NO QUE É 'CONSIDERADO' EFICAZ OU INEFICAZ POR ENSAIOS CLÍNICOS
DOENÇA INCERTA E VARIÁVEL	POSICIONAMENTOS NÃO CONTEMPLAM ADEQUADAMENTE OS VARIADOS ASPECTOS DA DOENÇA E NÃO SUBSTITUEM A OBSERVAÇÃO CLÍNICA

AS DIRETRIZES E *GUIDELINES* DE SOCIEDADES E ORGANIZAÇÕES...

A DESPEITO DA UTILIZAÇÃO, À LUZ DA HISTÓRIA DA MEDICINA, DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS PARA RECOMENDAÇÕES E DIRETRIZES MÉDICAS PARA AS MAIS DIVERSAS DOENÇAS, E DA METODOLOGIA CONSIDERAR TODA EVIDÊNCIA EXISTENTE, QUE ENGLIBA, POR DEFINIÇÃO, DESDE ESTUDOS *IN VITRO*, DESFECHOS MESMO QUE SECUNDÁRIOS, OU MESMO OPINIÃO DE ESPECIALISTAS (NÍVEL DE EVIDÊNCIA D), E, NA AUSÊNCIA DE ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS VIÁVEIS, A NÃO UTILIZAÇÃO DE ESTUDOS OBSERVACIONAIS, AO CONTRÁRIO DO QUE OCORREU PARA A MAIORIA DAS DOENÇAS (CUJAS DIRETRIZES SEMPRE SE POSICIONARAM TAMBÉM BASEADAS EM ESTUDOS OBSERVACIONAIS), MESMO DIANTE DO CENÁRIO ATUAL DA PANDEMIA, DEU-SE SEM UMA POSIÇÃO ARGUMENTATIVA ADEQUADA, UMA VEZ QUE FALHARAM EM JUSTIFICAR O PORQUÊ DA NÃO CONSIDERAÇÃO DE EVIDÊNCIAS QUE NÃO ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INVIÁVEIS.

1

EXISTE UMA RETROALIMENTAÇÃO VICIADA ENTRE

SOCIEDADES MÉDICAS, ORGANIZAÇÕES E AGÊNCIAS GOVERNAMENTAIS E INTERNACIONAIS PARA VALAREM-SE COMO JUSTIFICATIVA PARA NÃO INCLUSÃO DE MEDICAMENTOS, O TÍPICO ARGUMENTO DE AUTORIDADE, QUE SE IMPÕE PROPORCIONALMENTE AO 'NÚMERO' E 'IMPORTÂNCIA' DE TAIS SOCIEDADES E ORGANIZAÇÕES.

2

AS DIRETRIZES SÃO MAIS BASEADAS

EM OUTRAS DIRETRIZES,
NA ANÁLISE ROBOTIZADA DA PARTE CONVENIENTE DAS EVIDÊNCIAS
E NO RECEIO DA 'OUSADIA' DE DIFERIR-SE DE SOCIEDADES OU ORGANIZAÇÕES EQUIVALENTES.

3

ALGORITMO DE SUGESTÃO TERAPÊUTICA PARA PROFILAXIA DA COVID-19

Desenvolvido pelos autores do presente documento.

PROXILAXIA				PROXILAXIA USUAL	
EVIDÊNCIA + PREFERÊNCIA				1 a 8 opções	
✓	✓	✓	✓	IVERMECTINA 0,2mg/kg (1cp a cada 30kg) - 1x/semana ou por 02 dias a cada 15 dias	
		✓	✓	NITAZOXANIDA 500mg às 2as, 4as e 6as feiras	
✓	✓	✓	✓	DUTASTERIDA 0,5mg ao dia	
		✓	✓	HIDROXICLOROQUINA 200mg ao dia ou às 2as, 4as e 6as feiras	
		✓	✓	ESPIRONOLACTONA 50-100mg ao dia	
		✓	✓	MELATONINA 1-3mg ao deitar	
✓	✓	✓	✓	VITAMINA D 50.000ui 1x por semana	
		✓	✓	VITAMINA C 500-1000mg 2x/dia	
		✓	✓	ZINCO 30mg ao dia	
		✓	✓	QUERCETINA 250mg ao dia	
		✓	✓	PRÓPOLIS 500-2000mg ao dia.	
		✓	✓	CÚRCUMA (curcumina) 250-500mg ao dia	
	✓	✓	✓	COMINHO NEGRO (<i>Nigella sativa</i>) 40mg/kg 1x ao dia	
✓	✓	✓	✓	PROFILAXIA ANTI-VIRAL TÓPICA	CLOREXIDINA gargarejar (não engolir) 2x ao dia
✓	✓	✓	✓		ODOPOVIDONA 1% gargarejar (não engolir) 2x ao dia
✓	✓	✓	✓		IOTA-CARRAGEENAN gargarejar (não engolir) 2x ao dia
✓	✓	✓	✓		CETILPIRIDÍNIO gargarejar (não engolir) 2x ao dia

OU

OU

OU

OU

PROXILAXIA				PROXILAXIA DE ALTO RISCO Alta circulação viral, aglomeração prolongada
3 a 10 das opções acima				Ajustes de doses ou frequência de tomada das opções acima
✓	✓	✓	✓	IVERMECTINA 0,2mg/kg (1cp a cada 30kg) - 2x/semana
	✓	✓	✓	HIDROXICLOROQUINA 200mg ao dia
	✓	✓	✓	ESPIRONOLACTONA 100-200mg ao dia

PROXILAXIA				PROXILAXIA PÓS-EXPOSIÇÃO DE BAIXO RISCO Contato com possível infectado ou contato breve com infectado
	✓	✓		IVERMECTINA 0,3mg/kg (1cp a cada 20kg) 1x ao dia por 02 a 03 dias
	✓	✓		DUTASTERIDA 0,5mg 4cp no 1o dia e 2cp ao dia por mais 02 dias

PROXILAXIA				PROXILAXIA PÓS-EXPOSIÇÃO DE ALTO RISCO Contato prolongado com infectado
✓	✓	✓	✓	CASIRIVIMABE + INDEVIMABE (Regen-CoV) 600/600mg 1,2-2,4g dose única
	✓	✓	✓	IVERMECTINA 0,4mg/kg (1cp a cada 15kg) 1x ao dia por 02 a 03 dias
		✓	✓	DUTASTERIDA 0,5mg 4cp no 1o dia e 2cp ao dia por mais 02 dias

OUTRAS OPÇÕES TERAPÉUTICAS POSSÍVEIS		
<i>Probiótico</i>	Timomodulina	Sertralina
Metformina	Fluvoxamina	Estatinas
Lisina	Fluoxetina	Sauna

ALGORITMO DE SUGESTÃO TERAPÊUTICA PARA TRATAMENTO AMBULATORIAL/PRECOCE DA COVID-19

Desenvolvido pelos autores do presente documento.

TRATAMENTO AMBULATORIAL | PRECOCE

TRATAMENTO AMBULATORIAL				CENÁRIO DE BAIXO RISCO PACIENTE DE BAIXO RISCO E/OU VARIANTE DE SARS-CoV-2 DE BAIXO RISCO	
EVIDÊNCIA + PREFERÊNCIA		TERAPIA ANTI-VIRAL		1 a 3 opções	
✓	✓	✓	✓	IVERMECTINA 0,3mg/kg (01cp de 06mg a cada 20kg) por 03 a 07 dias	
	✓	✓	✓	NITAZOXANIDA 500-600mg 2-3x/dia por 03 a 06 dias	
	✓	✓	✓	HIDROXICLOROQUINA 400mg/dia por 05 a 15 dias (principalmente se suspeita de Ômicron)	
✓	✓	✓	✓	FLUVOXAMINA 100mg/dia por 07 a 15 dias (iniciar com 50mg no 1o e 2o dias)	
	✓	✓	✓	DUTASTERIDA 0,5mg 2x/dia por 07 a 15 dias (1o dia: 1mg 2x/dia)	
	✓	✓	✓	ESPIRONOLACTONA 100-200mg/dia por 07 a 15 dias	
		TERAPIA ANTI-COAGULANTE		0 a 1 opção	
	✓	✓	✓	ASPIRINA 325mg/dia por 15 a 30 dias	
	✓	✓	✓	APIXABANA (Eliquis) 2,5-5mg 2x/dia por 15 a 30 dias	
	✓	✓	✓	ENOXAPARINA 40mg/dia até 1mg/kg/dia por 15 a 30 dias	
		TERAPIA DEMAIS FUNÇÕES		0 a 3 opções	
✓	✓	✓	✓	BUDESONIDA 800mcg 2x/dia por 14 dias	
		✓	✓	BROMEXINA 8mg 3x/dia por 14 dias	
	✓	✓	✓	MELATONINA 10mg/dia (ao deitar) por 07 a 15 dias	
		TERAPIAS ADICIONAIS*		*CUSTO, CUSTO-EFETIVIDADE E PLAUSIBILIDADE DE EFICÁCIA EM NOVAS VARIANTES FORAM CONSIDERADAS	
	✓	✓		CIPROEPTADINA 8mg 3x/dia por 05 a 07 dias	
	✓	✓		MOLNUIPIRAVIR 800mg 2x/dia por 05 dias	
	✓	✓		NIRMATRELVIR + RITONAVIR (Paxlovid) 300mg/100mg 2x/dia por 05 dias	
	✓	✓		SOTROVIMABE 500mg dose única	
	✓	✓		CASIRIVIMABE + INDEVIMABE (Regen-CoV) 600/600mg 1,2-2,4g dose única	
		TERAPIA IMUNOLÓGICA, SINÉRGICA E NUTRICIONAL		1 a 3 opções	
✓	✓	✓	✓	VITAMINA D 50.000ui/dia por 07 dias (1o dia: 300.000ui)	
	✓	✓	✓	CALCITRIOL 0,25mcg por 07 dias (1o dia: 0,5mcg)	
	✓	✓	✓	ZINCO 60-100mg/dia por 07 a 30 dias (forma pura)	
	✓	✓	✓	QUERCETINA 500mg 2x/dia por 07 dias	
	✓	✓	✓	VITAMINA C 500-2000mg 2x/dia por 07 dias	
				TERAPIAS PROSCRITAS	
				Remdesivir isolado Plasma convalescente Corticosteroides orais Azitromicina isolada	

OUTRAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS POSSÍVEIS				
Estatinas Tadalafila Sildenafil Arginina <i>Echinacea purpurea</i> Liotironina Famotidina Losartana Telmisartana Olmesartana Probióticos Vildagliptina Sitagliptina Saxagliptina Linagliptina Pioglitazona	Cloroquina Finasterida Interferon-alfa Interferon-beta Flutamida Abiterona Proxalutamida Bicalutamida Enzalutamida Darolutamida Apalutamida Canrona Ciproterona Nomegestrol Captopril Enalapril	Estradiol Progesterona Fluoxetina Venlafaxina Desvenlafaxina Paroxetina Escitalopram Citalopram Agomelatina Osetamivir Darunavir Aciclovir Favipiravir Umifenovir (Arbidiol) Glecaprevir Anakira	Ambroxol Soludexina Mesilato de camostat Nefamostat N-acetilcisteína Ácido alfaipoico EPA/DHA Imunoglobulina Dapagliflozina Canagliflozina Empagliflozina Clorpromazina Timomodulina Lidexanfetamina Dabigatrana Rivaroxabana	ECA-2 recombinante Famotidina Sotrovimabe REG-CoV2 Baricitinibe (inibidor da JAK) Baricitinib + remdesivir Canakimumabe Tocilizumabe Etarnecept Imatimibe Lenzilumabe Bamlanivimabe + etesevimabe Mavrilimumabe (CT-P59) Sarilimumabe (Kevzara) Anlanivimabe + etesevimabe

• Uma das opções com este símbolo precisa estar presente em todo tratamento

NÃO HÁ INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE AS OPÇÕES (EXCETO RITONAVIR E OUTRAS POUQUÍSSIMAS EXCEÇÕES)

SE INCERTO ENTRE
INFLUENZA E SARS-CoV-2

NITAZOXANIDA 500-600mg 2x/dia por 03 dias

Opcional: **OSETAMIVIR** 75mg 2x/dia por 05 dias e/ou **IVERMECTINA** 0,2mg/dia por 03 dias

TRATAMENTO AMBULATORIAL | PRECOCE

TRATAMENTO AMBULATORIAL				CENÁRIO DE ALTO RISCO PACIENTE DE ALTO RISCO E/OU VARIANTE DE SARS-CoV-2 DE ALTO RISCO	
				TERAPIA ANTI-VIRAL	1 a 5 opções
✓	✓	✓	✓	IVERMECTINA 0,4-0,6mg/kg (01cp de 06mg a cada 10-15kg) por 03 a 07 dias	⊕
	✓	✓	✓	NITAZOXANIDA 500-600mg 2-3x/dia por 03 a 06 dias	⊕
Ⓜ	✓	✓	✓	HIDROXICLOROQUINA 400mg/dia por 05 a 15 dias (principalmente se suspeita de Ômicron)	⊕
✓	✓	✓	✓	FLUVOXAMINA 100mg/dia por 07 a 15 dias (iniciar com 50mg no 1o e 2o dias)	⊕
	✓	✓	✓	DUTASTERIDA 0,5mg 2x/dia por 07 a 15 dias (1o dia: 1mg 2x/dia)	
	✓	✓	✓	ESPIRONOLACTONA 100-200mg/dia por 07 a 15 dias	
		✓	✓	FLUTAMIDA 250mg 3x/dia por 07 a 15 dias	
	✓	✓	✓	BICALUTAMIDA 150-250mg/dia por 07 a 15 dias	
				TERAPIA ANTI-COAGULANTE	1 opção
	✓	✓	✓	APIXABANA (Eliquis) 2,5-5mg 2x/dia por 15 a 30 dias	OU
	✓	✓	✓	ENOXAPARINA 40mg/dia até 1mg/kg/dia por 07 a 30 dias	
				TERAPIA DEMAIS FUNÇÕES	2 a 5 opções
✓	✓	✓	✓	BUDESONIDA 800mcg 2x/dia por 14 dias	⊕
		✓	✓	BROMEXINA 8mg 3x/dia por 14 dias	
	✓	✓	✓	MELATONINA 10mg/dia (ao deitar) por 07 a 15 dias	
	✓	✓	✓	COLCHICINA 0,5mg 2x/dia por 07 a 15 dias (1o dia: 1mg 2x/dia) (se alto risco)	
		✓	✓	ANTIBIOTICOTERAPIA (doxiciclina, azitromicina, cefuroxima, ceftriaxona) (casos selecionados)	
				TERAPIAS ADICIONAIS*	*CUSTO, CUSTO-EFETIVIDADE E PLAUSIBILIDADE DE EFICÁCIA EM NOVAS VARIANTES FORAM CONSIDERADAS
	✓	✓		N-ACETIL-CISTEÍNA 500mg-1g 2-3x/dia por 07 dias (se alto risco)	
	✓	✓		CIPROEPTADINA 8mg 3x/dia por 05 a 07 dias	
	✓	✓		MOLNUPIRAVIR 800mg 2x/dia por 05 dias	
	✓	✓		NIRMATRELVIR + RITONAVIR (Paxlovid) 300mg/100mg 2x/dia por 05 dias	
	✓	✓		SOTROVIMABE 500mg dose única	
	✓	✓		CASIRIVIMABE + INDEVIMABE (Regen-CoV) 600/600mg 1,2-2,4g dose única	
				TERAPIA IMUNOLÓGICA, SINÉRGICA E NUTRICIONAL	1 a 3 opções
✓	✓	✓	✓	VITAMINA D 50.000ui/dia por 07 dias (1o dia: 300.000ui)	OU
	✓	✓	✓	CALCITRIOL 0,25mcg por 07 dias (1o dia: 0,5mcg)	
	✓	✓	✓	ZINCO 60-100mg/dia por 07 a 30 dias (forma pura)	
	✓	✓	✓	QUERCETINA 500mg 2x/dia por 07 dias	
	✓	✓	✓	VITAMINA C 500-2000mg 2x/dia por 07 dias	
				TERAPIAS PROSCRITAS	
				Rendesevir isolado Plasma convalescente Corticosteroides orais Azitromicina isolada	

OUTRAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS POSSÍVEIS				
Estatinas Tadalafila Sildenafil Arginina <i>Echinacea purpurea</i> Liotironina Famotidina Losartana Telmisartana Omesartana Probióticos Vildagliptina Sitagliptina Saxagliptina Linagliptina Pioglitazona	Cloroquina Finasterida Interferon-alfa Interferon-beta Flutamida Abiraterona Proxalutamida Bicalutamida Erzakutamida Darolutamida Apalutamida Canerona Ciproterona Nomegestrol Captopril Enalapril	Estradiol Progesterona Fluoxetina Venlafaxina Desvenlafaxina Paroxetina Escitalopram Citalopram Agomelatina Oseltamivir Darunavir Aciclovir Favipiravir Umifenovir (Arbidol) Glecaprevir Anakira	Ambroxol Soludexina Mesilato de camostat Nefamostat N-acetilcisteína Ácido alfaipoico EPA/DHA Imunoglobulina Dapagliflozina Canagliflozina Empagliflozina Clorpromazina Timomodulina Lisexanfetamina Dabigatrana Rivaroxabana	ECA-2 recombinante Famotidina Sotrovimabe REG-CoV2 Baricitinibe (inibidor da JAK) Baricitinib + remdesivir Canakimumabe Tocilizumabe Etamecept Imatimibe Lenzilumabe Bamianivimabe + etesevimabe Mavrilumabe (CT-P59) Sarilumabe (Kevzara) Anlanivimabe + etesevimabe
NÃO HÁ INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS ENTRE AS OPÇÕES (EXCETO RITONAVIR E OUTRAS POUQUÍSSIMAS EXCEÇÕES)				
 Uma das opções com este símbolo precisa estar presente em todo tratamento				

ALGORITMO DE SUGESTÃO TERAPÊUTICA PARA TRATAMENTO HOSPITALAR/TARDIO DA COVID-19

Desenvolvido pelos autores do presente documento.

TRATAMENTO HOSPITALAR TARDIO				
TRATAMENTO HOSPITALAR		TRATAMENTO TARDIO, HOSPITALAR OU REFROTÁRIO		
TERAPIA CRÍTICA DA COVID-19 TARDIA OU COMPLICADA				
EVIDÊNCIA + PREFERÊNCIA		TERAPIA ANTI-INFLAMATÓRIA E IMUNOMODULATÓRIA		3 a 5 opções
✓	✓	✓	✓	METILPREDNISOLONA 0,5-1mg/kg 2x/dia por 05 a 15 dias (ataque inicial até 1g/dia)*
✓	✓	✓	✓	DEXAMETASONA 40-80mg/dia por 05 a 15 dias*
	✓	✓	✓	VITAMINA C 500-5000mg 6/6h por 05 a 15 dias VO ou EV
		✓	✓	TIAMINA 200mg 2x/dia por 03 a 07 dias EV
	✓	✓	✓	CALCITRIOL 0,25mcg por 07 a 15 dias (1o dia: 0,5mcg)
	✓	✓	✓	VITAMINA D 50.000ui/dia por 07 dias (1o dia: 300.000ui)
		✓	✓	TOCILIZUMABE (anti-IL6) 8mg/kg (até 800mg) em 02 doses, com 12-24 horas de intervalo
			✓	TOFACITINIBE (anti-JAK) 10mg 2x/dia por 10-14 dias
			✓	ETARNECEPTE (anti-TNFAlfa) 25-50mg 01 a 02 doses, com 04 a 06 dias de intervalo
	✓	✓		BARICITINIBE (anti-JAK) 4-8mg/dia por 07 a 14 dias
	✓	✓		COLCHICINA 0,5mg 2x/dia por 07 a 15 dias (1o dia: 1mg 2x/dia) (se alto risco)
		TERAPIA ANTI-COAGULANTE		1 opção
✓	✓	✓	✓	ENOXAPARINA 1mg/kg 2x/dia por 07 a 15 dias
		TERAPIA ANTI-VIRAL		1 a 5 opções
✓	✓	✓		IVERMECTINA 0,4-0,6mg/kg (01cp de 06mg a cada 10-15kg) por 05 a 10 dias
✓	✓	✓		NITAZOXANIDA 500mg 2-3x/dia por 06 a 10 dias
✓	✓	✓		ESPIRONOLACTONA 200mg/dia por 14 a 30 dias
		✓	✓	FLUTAMIDA 250mg 3x/dia por 14 a 30 dias
✓	✓	✓		BICALUTAMIDA 150-250mg/dia por 14 a 30 dias
✓	✓	✓		DUTASTERIDA 0,5mg 2x/dia por 14 a 30 dias (1o dia: 1mg 2x/dia)

TERAPIA ANTIBIÓTICA				1 a 2 opções
✓	✓			AZITROMICINA 500mg/dia ou DOXICICLINA 100mg 2x/dia por 05 a 21 dias
✓	✓	✓		LEVOFLOXACINA 750mg/dia ou AMOXICILINA+CLAVULANATO 875mg 2x/dia por 07 a 21 dias
✓	✓	✓		CLARITROMICINA 500mg/dia por 05 a 21 dias
✓	✓	✓		CEFTRIAXONA 1-2g/dia ou CEFUROXIMA 500mg 2x/dia por 07 a 21 dias
✓	✓	✓		PIPERACILINA+TAZOBACTAM 4g/500mg (4,5g) 6/6h por 07 a 21 dias
✓	✓	✓		CEFEPIME 2g 8/8h ou VANCOMICINA 1g 2x/dia por 07 a 21 dias
✓	✓	✓		MEROPENEM 1g 3x/dia por 07 a 21 dias
TERAPIAS ADICIONAIS**				**CUSTO, CUSTO-EFETIVIDADE E PLAUSIBILIDADE DE EFICÁCIA EM NOVAS VARIANTES FORAM CONSIDERADAS
✓	✓			MELATONINA 10mg/dia (ao deitar) por 14 a 21 dias
✓	✓	✓		CIPROEPTADINA 8mg 3x/dia por 07 a 14 dias
✓	✓	✓		N-ACETIL-CISTEÍNA 500mg-1g 2-3x/dia por 07 a 21 dias
✓	✓	✓		BROMEXINA 8mg 3x/dia por 14 dias
✓	✓	✓		FLUVOXAMINA 100mg/dia por 07 a 21 dias (iniciar com 50mg no 1o e 2o dias)
✓	✓	✓		ATORVASTATINA 80mg/dia por 07 a 14 dias
✓	✓	✓		FAMOTIDINA 40-80mg 2x/dia por 07 a 21 dias
✓	✓	✓		ZINCO 100mg/dia por 07 a 14 dias
OUTRAS OPÇÕES TERAPÊUTICAS POSSÍVEIS				
Interferon-alfa Interferon-beta Tadalafila Sildenafil Arginina Liotronina Losartana Telmisartana Olmesartana Probióticos Pioglitazona	Finasterida Flutamida Abiraterona Proxalutamida Enzalutamida Darolutamida Apalutamida Canrerona Ciproterona Nomegestrol Anakira	Estradiol Progesterona Fluoxetina Venlafaxina Desvenlafaxina Paroxetina Escitalopram Citalopram Agomelatina Captopril Enalapril	ECA-2 recombinante Ambroxol Mesilato de camostat Nefamostat Imunoglobulina Dapagliflozina Canagliflozina Empagliflozina Clorpromazina Timomodulina Lisdexanfetamina	TERAPIAS PROSCRITAS Rendesevir Plasma convalescente Anticorpos monoclonais
*Ajuste de dose conforme resposta				
NÃO HÁ INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS RELEVANTES ENTRE AS OPÇÕES (EXCETO RITONAVIR E OUTRAS POUQUÍSSIMAS EXCEÇÕES)				
● Uma das opções com este símbolo precisa estar presente em todo tratamento				

TRATAMENTO DA COVID-19 NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO

O tratamento da COVID-19 na **gestação** segundo recomendações nacionais e internacionais (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia-FIGO, UpToDate, Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia-FEBRASGO) **deve seguir as mesmas recomendações terapêuticas de não gestantes**, portanto se baseia em toda fisiopatogenia e opções terapêuticas abordadas neste documento, enfatizando a **extrema importância em tratar precocemente** a gestante, cujos riscos e complicações em não tratar atingirão não apenas uma mulher com seu sistema imunológico adaptado para receber um feto semialogênico, mas duas vidas, a mãe e o conceito em seu ventre.

Dentre os antivirais e imunomoduladores utilizados, tanto a nitazoxanida (classe B - 500 mg de 12/12 horas 3-6 dias) é uma excelente opção que pode ser utilizado na gestação para tratamento, classe B, além da hidroxicloroquina (classe C) fracionada ou não (200 mg de 12/12 horas por 5 dias ou mais), assim como também a ivermectina (classe B/C), menos usada na gestação, sobretudo muito usada em países africanos, cujas revisões de seu uso observacional mostram segurança. É importante realizar concomitantemente a suplementação com Zinco (30-60 mg ao dia) e Vitamina D (doses diárias de 5 mil ou mais ou dose semanal de 50.000 UI, que devem ser ajustadas de acordo com os níveis de cada gestante) para otimização do tratamento.

As exceções abordadas aqui são as mesmas que se tem em qualquer terapêutica na gestação, que pesam os riscos de teratogenicidade estudados em animais (maioria das drogas existentes) e raramente estudados na própria gestante, exatamente para não expor gestantes a riscos (minorias das drogas são testadas em gestantes).

E descartado o risco de teratogenicidade, são analisados outros riscos de comprometimento de funções vitais maternas ou fetais, como danos possíveis a função renal ou hepática materna ou fetal.

Aqui destacamos medicamentos que **são contra indicadas na gestação**: drogas hormonais, como os antiandrogênicos (dutasterida, espironolactona ou outras), anti-inflamatórios não hormonais-AINH, como a colchicina nessa terapia ou qualquer outro AINH, e anticoagulantes orais como warfarina, rivaroxabana,

apixabana ou dabigatrana.

Destacamos que na gestação ocorre imunossupressão fisiológica para a proteção fetal, portanto a paciente pode se contaminar e evoluir de forma oligossintomática ou permanecer assintomática, o que pode trazer danos silenciosos. Assim a gestante que tiver contato de risco precisa receber a profilaxia / tratamento e acompanhamento com vigilância ativa em seu Pré Natal.

O segundo fator de alto risco próprio da gestação é o tromboembólico, existente habitualmente pelas alterações vasculares placentárias que já se iniciam com a nidação e placentação, e mantém em toda a gestação, aumentando com os trimestres da gestação pelos mecanismos vasculares que se somam ao risco, pelo aumento do útero e crescimento fetal, que compõe a tríade de Virshov (estase, hipercoagulabilidade e lesão endotelial).

O risco de evento tromboembólico habitual na gestação já é 5 a 10 vezes maior que na mulher não grávida e no puerpério chega a 20 vezes mais, sobretudo nas primeiras 6 semanas após o parto. Durante a infecção por SARS-CoV-2 há sobreposição na chance trombose.

Todo esse aumento de risco de infecção e de trombose, se somado a comorbidades e idade, que na gestação 35 anos já é limite de mais complicações gravídicas, pode se multiplicar de forma significativa quando associado a obesidade, diabetes, sedentarismo, tabagismo, doenças vasculares e tantas outras.

Assim sendo **exames básicos mínimos laboratoriais são indispensáveis a gestante** sempre que tenha sintomas suspeitos de COVID ou mesmo em contato de risco, como hemograma com plaquetas, ferritina, D-Dímero, fibrinogênio, Proteína C Reativa, DHL, Creatinina e EAS para avaliar proteínas, **além da avaliação de vitalidade fetal e placentária** com ultrassonografia obstétrica e dopplerfluxometria.

Portanto **na gestação é indispensável**, diante de uma doença sabidamente vascular e inflamatória sistêmica, como a COVID-19, **o uso profilático sempre da heparina de baixo peso molecular/enoxaparina** na fase inicial da doença, na dose de 0,5 a 1 mg/kg/dia, para proteção materna e fetal, mantendo uma placenta saudável, evitando assim complicações ao binômio mãe e feto, que podem ir desde a pré eclampsia, eclampsia, restrição de crescimento fetal intra útero-RCIU até o aborto e óbito fetal intra útero, por má perfusão

placentária. Para a mãe tem risco aumentado de óbito por SRAG, TVP, TEP, IAM ou AVC. É importante ressaltar, que ao prescrever a anticoagulação, deve-se avaliar clinicamente e com ultrassonografia, se a paciente apresenta sangramentos ou descolamentos ovulares ou placentários, que possam até não contra-indicar o uso da enoxaparina, mas requerer rigorosa vigilância obstétrica e possível associação com progesterona micronizada ou a conduta indicada pela prática obstétrica de cada um. Outro aspecto importante de vigilância na gestante, como em todo paciente é a avaliação das plaquetas, que em alguns casos podem estar diminuídas na gestação e também não contra-indicam o uso, mesmo com trombocitopenia leve, de até 50 mil plaquetas, mas demandam vigilância clínica, laboratorial e seguimento médico adequado. Lembrando que essas observações são exceções na gestação, não ocorrendo habitualmente. E destacando os riscos da doença na gestante e a importância do tratamento.

Recomendamos a enoxaparina profilática deve ser dada por 6 a 10 dias no primeiro trimestre, por 10 a 14 dias no segundo trimestre e de 14 a 45 dias no terceiro trimestre, se D- Dímero não alterar, caso esteja elevado deve ser usada até 14 dias após a normalização dos seus níveis. De acordo com a gravidade do quadro (1ª ou 2ª fase) e diante de exames inflamatórios ou marcadores tromboembólicos como D Dímero ou Fibrinogênio alterados, adose, o tempo de uso e seguimento devem ser individualizados, devendo ser estendidos e até mesmo mantidos em toda a gestação e puerpério (30 a 42 dias após o parto) caso alterados e persistindo alteração ou somado a outros riscos.

Atentar aos valores de referência, os quais na gestação não são padronizados, porque a partir de 10 semanas já podem apresentar uma leve elevação fisiológica nas taxas, sendo consideradas normais até 1.5 vezes o valor referência em não gestantes. Portanto um exame basal se tornará importante como parâmetro de referência para seguimento e controle laboratorial de piora ou melhora, sempre individualizando cada caso, seus fatores de risco e a clínica de cada gestante.

Os **anticoagulantes orais são contra-indicados na gestação**. A heparina não fracionada/ liquemine pode ser usada, mas com maior vigilância e uso hospitalar por apresentar maior risco de sangramento.

A **aspirina** na dose baixa de 100 mg (entre 100 a 150mg/dia), a partir de 12 semanas de gestação, é usada xx com segurança para prevenção de pré

eclâmpsia e RCIU nos casos de alto risco em Doppler de primeiro trimestre, bem como preventivamente também nas gestantes com Síndrome de Anticorpo Antifosfolípide-SAAF, mesmo associado a enoxaparina profilática, com segurança e significativa redução de complicações vasculares maternas e fetais ou mesmo redução de mortalidade. Portanto também é uma opção indicada empiricamente a ser usada preventivamente em toda a gestação da paciente que apresenta COVID-19.

Os **corticoides**, caso a paciente evolua com a inflamação na fase 2 da doença, podem e devem ser usados, pois, a inflamação aumenta a lesão vascular e pode também trazer complicações não apenas vasculares e nutricionais ao feto, como também transtornos neuro-psíquicos na infância, caso o feto seja exposto a grande inflamação persistente na gestação. Lembrar dos efeitos adversos do corticoides orais ou parenterais, que dentre eles podem elevar a glicemia, a pressão arterial, a ansiedade e também causam leucocitose não infecciosa e para diferenciar da leucocitose infecciosa pode ser lançado mão da procalcitonina. Controle glicêmico e pressórico diários são essenciais, com devida orientação dietética. A budesonida inalatória na dosagem de 800mcg 12/12 horas por 7-10 dias, auxilia na proteção pulmonar e pode ser usada mesmo na fase 1 da doença, preventivamente.

Entre 28- 34 semanas analisar o bem estar fetal e usar Corticoide para maturidade pulmonar fetal.

COVID-19 não é indicação absoluta de interrupção imediata da gravidez.

O mesmo tratamento deve ser realizado no puerpério. O aleitamento materno não deve ser suspenso.

Destacamos ser muito importante uma hidratação adequada e abundante na gestação, alimentação adequada, mesmo a paciente inapetente, evitando alimentos inflamatórios como glúten e leite. É indispensável o seguimento obstétrico materno e fetal adequado e frequente, com controle clínico, laboratorial, ultrassonográfico para avaliação de bem estar fetal e caso seja necessário TC com proteção abdominal, nas gestantes acometidas pela COVID-19 ou vacinadas na gestação contra a COVID-19, pois tanto a doença quanto a vacina na gestação apresentam risco vasculares materno-fetais que precisam de vigilância médica e medidas preventivas de agravos.

A tabela 1 abaixo expõe a relação entre medicamentos possíveis na

terapia multidroga sequencial na gestação e seus riscos

Tabela 1 - Medicamentos possíveis na terapia multidroga sequencial na gestação e seus riscos.

Hidroxicloroquina – classe C (não teratogênica, apenas ototoxicidade e retinopatia no uso crônico). Eliminada em pequena quantidade no leite materno. Usada com segurança na gestação há décadas, em todos os trimestres, para doenças como malária, artrite reumatóide e SAAF .

Ivermectina – classe B/C (teratogenicidade em camundongos acima de 4,5 x a dose terapêutica – fissura palatina. O que não ocorreu na dose de 200mcg/kg). Sem toxicidade descrita. Metanálise de revisão na gestação em países africanos demonstra segurança em todos os trimestres. Atenção aos quadros de meningite por poder afetar a barreira hematoencefálica.

Nitazoxanida e Bromexina e NAC e loratadina – classe B

Azitromicina e Cefalosporinas – classe B

Fluconazol – classe C

Corticoides (oral, parenteral e inalatórios) – classe C/ B – tempo e dose dependente. Na pratica também segura.

Aspirina – classe C - Pequenas quantidades do ácido acetilsalicílico e de seus produtos de metabolismo passam para o leite materno. Até o momento não se relatou nenhum efeito prejudicial para os bebês. Usada com segurança na dose de 100 mg na SAAF e Prevenção de pre eclampsia na gestação (segura em doses abaixo de 150 mg)

Enoxaparina – HBPM - classe B - em humanos, não existe evidência da passagem da enoxaparina sódica através da placenta durante o segundo trimestre da gravidez. Também não parece ter expressão láctea e não parece ter absorção oral

Heparina Não Fracionada – HNF- Classe C - pelo maior risco de sangramento. Uso hospitalar

Fluvoxamina – Classe C – evitar na gestação e considerar uso em caso individualizado

Varfarina e NOACs – NÃO USAR NA GESTAÇÃO -varfarina classe X - varfarina sobretudo no primeiro T e NOACs – classe D

Colchicina – NÃO USAR NA GESTAÇÃO - classe D gestação. Segura na amamentação pela baixa excreção

Anti- Androgenicos e Androgenios – NÃO USAR NA GESTAÇÃO - C/ D

Referencias

ALLOTEY J, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. **BMJ**. 2020 Sep 1;370:m3320.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS (CONITEC). **Enoxaparina para gestantes com trombofilia**. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Enoxaparina_Gestantes_Trombofilia.pdf. Acesso em: 10/01/22

FEBRASGO. **COVID-19 - Hidroxicloroquina e gestação**. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/covid19/item/1049-covid-19-hidroxicloroquina-e-%20gestacao>. Acesso em: 10/01/22.

GYAPONG JO, CHINBUAH MA, GYAPONG M. Inadvertent exposure of pregnant women to ivermectin and albendazole during mass drug administration for lymphatic filariasis. **Trop Med Int Health**. 2003 Dec;8(12):1093-101.

NICOLAS P, et al. Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Glob Health**. 2020 Jan;8(1):e92-e100.

SOARES, N. M. S. **Gravidez e o Sistema Imunitário**. Disponível em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4829/1/PPG_17734.pdf. Acesso em: 10/01/22.

VILLAR J, ARIFF S, GUNIER RB, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. **JAMA Pediatr.** 2021;175(8):817–826.

WU D, FANG D, WANG R, DENG D, LIAO S. Management of Pregnancy during the COVID-19 Pandemic [published online ahead of print, 2020 Oct 22]. **Glob Chall.** 2020;5(2):2000052.

TRATAMENTO DA COVID-19 NA CRIANÇA

Durante esse período da pandemia de COVID-19 o tratamento e abordagens das crianças obtiveram várias narrativas: no início dizia-se que crianças não adoeciam e não transmitiam, portanto não necessitariam tratamento.

Com o tempo começaram relatos de Síndrome de Kawasaki e Síndrome Inflamatória Multissistêmica na criança (SIMS-C). Viu-se a real necessidade de tratamento imediato ou precoce de nossas crianças com COVID-19.

Na atenção à criança com suspeita de COVID-19 é fundamental: anamnese detalhada, exame físico e acompanhamento clínico e laboratorial regularmente.

A grande maioria das crianças tratadas se recuperaram e não evoluíram para quadros graves, que necessitasse de internação hospitalar.

A grande maioria das crianças tem a doença de formas oligossintomática, passando uma falsa impressão que estão na fase de replicação viral - fase 1 a, podendo na verdade já estarem inflamadas, confundindo muito os profissionais quanto ao tipo de tratamento. Podendo assim gerar uma falha terapêutica na condução da criança, aumentando o risco de desenvolver a complicação viral e pós viral da COVID-19 que é a SIMS-C.

Portanto as crianças devem ser tratadas baseadas em dados clínicos e na história epidemiológica, dos contatos familiares ou outros.

Vale lembrar que o teste laboratorial do swab nasal de COVID-19 caso negativo, não exclui a doença. Se um familiar da casa está doente, a criança tem que ser classificada como potencialmente contaminada e deve ser tratada, para reduzir a manutenção e replicação viral naquele ambiente familiar, realizando o tratamento profilático pós exposição.

Se tratarmos as crianças assintomáticas com história epidemiológica positiva para COVID-19 e as sintomáticas, entendendo que na maioria das vezes elas podem já estar na fase inflamatória, com base nas provas laboratoriais de atividade inflamatória, ao invés de ficarmos aguardando exames diagnósticos etiológicos, teremos maior êxito no tratamento da criança e sua proteção.

Exames básicos como o hemograma, simples e de fácil acesso, já pode auxiliar quando avalia se o RDW, por exemplo, cujos valores na criança entre 14 e 16%, já é uma sinal de que a criança pode estar inflamada, com lesão endotelial e necessitando iniciar anticoagulação. Importante estar atento para valores acima 16%, que pode estar associado a acentuada inflamação e ser necessário realizar anticoagulação plena. Em muitos locais nos quais não se terá acesso ao exame de Dímero D, o RDW é uma importante ferramenta auxiliar no diagnóstico de crianças potencialmente graves.

Tratar COVID-19 na criança é fácil e a resposta terapêutica é rápida e eficaz!

RECOMENDAÇÕES QUANTO AO TRATAMENTO COVID NA CRIANÇA:

0 A 6 MESES

FASE 1 [primeiros 5 dias de doença/REPLICACAO VIRAL]

Hidroxicloroquina 6,0 a 6,5 mg/kg dia por 5 dias Azitromicina 10mg/kg/dia por 5 dias.

(a cepa delta apresentou melhor resposta a claritromicina ,mas a escolha nessa faixa etária é azitromicina).

Zinco :6 mg dia ou 1,5 ml 1x dia, por 15 dias Vitamina D 200 UI/kg/dia

Bromexina 4 mg /ml ---0,25 ml/kg -8/8 horas, por 7 a 15 dias Inalação com budesonida de acordo com peso.

FASE 2 [após 5 dias de doença/INFLAMATÓRIA] - **ACRESCENTAR:**

Prednisolona 1 mg/kg/dia, por 5 a 10 dias sem fazer desmame
Enoxaparina [HBPM] 0.5 a 1mg /kg/dia, por 3 a 5 dias.

6 MESES A 1 ANO

FASE 1 [primeiros 5 dias doença/REPLICACAO VIRAL]

Hidroxicloroquina 6.5 mg /kg/dia por 5 dias OU Nitazoxanida 0.45ml ou 9mg/kg/dose, 2x ao dia, por 5 dias Azitromicina 10mg/kg/dia por 5 dias.

(cepa delta nessa faixa etária devido tosse e sintomas gripais resposta melhor a claritromicina -7,5 a 10 mg/kg /dia –12/12 horas, por 7 a 10 dias).

Zinco 10 a 20 mg dia ou 2.5 a 5 ml 1x dia por 14 dias. Vitamina D 200UI/kg/dia.

Pode ser utilizado: betaglucana /ômega como coadjuvantes no tratamento e na recuperação da COVID-19.

FASE 2 [após 5 dias /INFLAMATÓRIA] – **ACRESCENTAR:**

Prednisolona 1 a 2 mg/kg /dia 5 a 10 dias sem desmame.

Enoxaparina [HBPM] 0.5 a 1.0 mg /kg/dia, por 3 a 5 dias.

ACIMA DE 1 ANO

FASE 1 [primeiros 5 dias de doença/REPLICACÃO]

Hidroxicloroquina 6.5 mg /kg/dia por 5 dias OU Nitazoxanida 0.45ml ou 9mg/kg/dose, 2x ao dia, por 5 dias OU Ivermectina 0.2mg/Kg/dia por 2 a 3 dias.

E Azitromicina 10mg/kg/dia por 5 dias OU Claritromicina.

Zinco 20mg dia ou 5ml 1x dia por 14 dias Vitamina D 2000 UI/kg/dia.

Pode ser utilizado: betaglucana /ômega como coadjuvantes no tratamento e na recuperação da COVID-19.

FASE 2 [após 5 dias /INFLAMATORIA] – **ACRESCENTAR:**

Prednisolona 1 a 2 mg/kg/dia por 5 a 10 dias sem desmame Enoxaparina [HBPM] 1 a 1,5mg /kg dia 3 a 10 dias [fase inflamatória].

Bromexina 4mg - 2,5 ml a 5ml 2 a 3 x dia, por 5 a 15 dias [acima 2 anos]
Desloratadina 2,5 a 5 ml 2x dia, por 5 dias.

Nac ou N acetilcisteina -0,25 ml/kg/dia.

Montelucaste –dose da acordo com idade (inibe leucotrienos sendo boa opção para os que abrem sintomas respiratórios)-15 a 90 dias.

B2 inalatórios.

- NÃO RECOMENDAMOS O USO COLCHICINA NA CRIANÇA COM COVID-19 COMO ROTINA.
- NÃO USAR ANTI COAGULANTE ORAL.
- NÃO USAR ANTI ANDROGÊNICOS.
- SÓ VACINAR [vacinas do calendário] após 60 a 90 dias da doença, ANTES DISTO SOMENTE VACINA ACELULAR.
- NAS CRIANÇAS QUE ABREM SIMS-C O USO DE METILPREDNISOLONA EM PULSO [10mg a 30mg/kg/dose] PODE SUBSTITUIR A IMUNOGLOBULINA. VAI DEPENDER DA EXPERTISE DO PROFISSIONAL QUE IRÁ CONDUZIR.

Crianças com alteração na função renal, ureia e creatinina, dar preferência para heparina não fracionada: 100mg/ KG 1X DIA SC ou EV.

A ENOXAPARINA PODE SER USADO EM CRIANÇAS INFLAMADAS COM DÍMERO D >500 (ou RDW onde não tiver acesso ao D-Dímero), por sua ação anti-inflamatória em uma endotelite “oculta”.

O AAS 100mg – pode ser usado 1x ao dia PARA PACIENTE QUE ABRE SIMS- C, PORÉM O USO DO AAS NÃO SUBSTITUI O USO DA ENOXAPARINA, QUE TEM AÇÃO ANTIVIRAL, ANTIINFLAMATÓRIA E ANTICOAGULANTE. Se necessário ambos podem ser usados concomitantes.

Exames laboratoriais, portanto, são muito importantes no diagnóstico se maior gravidade ou riscos nas crianças, rastreando as inflamações na COVID-19.

Importante solicitar: HEMOGRAMA; VHS; PCR; TGO; TGP; CPK; CKMB; DÍMERO D; FIBRINOGENIO; TROPONINA; TAP/ttpa; FERRITINA; FERRO SERICO; IGG/IGM COVID[Confirmar SIMS-C];

UREIA/CREATININA; PRO BNP[para pacientes inflamados]; URINA1

Exames de imagem importantes na suspeita de SIMS-C:

USG ABDOMINAL [Adenite mesentérica,colite,liquido na cavidade].

ECO DOPLER /ECG [miocardite/pericardite/derrame pericárdio] após 15 dias do tratamento para acompanhamento até a normalização dos exames de imagem e laboratoriais.

COVID-19 NA CRIANÇA É ASSIM: A CRIANÇA PODERÁ ESTAR CLINICAMENTE BEM E OS EXAMES TODOS ALTERADOS.

A clínica é soberana para diagnosticar COVID, como em toda doença, porém os exames laboratoriais na COVID-19 são padrão-ouro no diagnóstico complementar da COVID e indispensáveis como critério de alta em uma criança inflamada pela doença.

ESTUDO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO EM TODA A CIDADE DE ITAJAÍ – BRASIL

Ivermectin Prophylaxis Used for COVID-19 Reduces COVID-19 Infection and Mortality Rates: A City-Wide, Prospective Observational Study of 220,517 Subjects Using Propensity Score Matching.

Lucy Kerr, MD, ARDMS¹, Flavio A. Cadeiani, MD, MSc, PhD^{2,3}, Fernando Baldi, PhD⁴, Raysildo Barbosa Lôbo, PhD⁵, Washington Luiz Olivato Assagra⁶, Fernando Carlos Proença⁷, Pierre Kory, MD, MPA³, Jennifer A. Hibberd, DDS, DPD, MRCDC⁸, Juan J Chamie-Quintero⁹

Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/357313430_Ivermectin_Prophylaxis_Used_for_COVID-19_Reduces_COVID-19_Infection_and_Mortality_Rates_A_City-Wide_Prospective_Observational_Study_of_220517_Subjects_Using_Propensity_Score_Matching

Com base nos estudos que sugerem eficácia na profilaxia combinada com o conhecido perfil de segurança da ivermectina, um programa municipal de prevenção usando ivermectina para COVID-19 foi implementado em Itajaí, uma cidade do sul do Brasil, no estado de Santa Catarina.

O objetivo do estudo foi avaliar o impacto do uso regular de ivermectina na infecção subsequente por COVID-19 e nas taxas de mortalidade.

Foram analisados dados de um estudo prospectivo observacional do programa municipal de prevenção COVID-19 com ivermectina, ocorrido entre julho de 2020 a dezembro de 2020 em Itajaí, Brasil.

O programa consistia em convidar toda a população de Itajaí para uma consulta médica a fim de se inscrever no programa e compilar dados de referência, pessoais, demográficos e médicos. Na ausência de contra-indicações, a ivermectina foi oferecida como tratamento opcional a ser administrado 2 dias consecutivos a cada 15 dias na dose de 0,2mg/kg/dia. Nos casos em que um cidadão de Itajaí participante adoecesse com COVID-19, era recomendado que não usasse ivermectina ou qualquer outro medicamento no início do tratamento ambulatorial.

Desfechos clínicos de infecção, hospitalização e morte foram relatados automaticamente e registrados no registro em tempo real.

A análise do estudo consistiu na comparação entre usuários de ivermectina e não usuários usando coortes de escore de propensão pareado (PSM) por idade, sexo e comorbidades.

As taxas de infecção e mortalidade por COVID-19 foram analisadas com e sem o uso de correspondência de escore de propensão.

Um total de 220.517 indivíduos foram incluídos na análise; 133.051 (60,3%) usuários regulares de ivermectina e 87.466 (39,7%) não usuários. Usando PSM, duas coortes de 3.034 indivíduos que sofriam de infecção por COVID-19 foram comparadas.

O uso regular de ivermectina levou a uma redução de 68% na mortalidade de COVID-19 [25 (0,8%) versus 79 (2,6%) entre não usuários de ivermectina; razão de risco (RR), 0,32; Intervalo de confiança de 95% (CI), 0,20-0,49; $p < 0,0001$]. Quando ajustada para variáveis residuais, a redução na taxa de mortalidade foi de 70% (RR, 0,30; IC 95% 0,19 - 0,46; $p < 0,0001$). Houve uma redução de 56% na taxa de hospitalização (44 versus 99 hospitalizações entre usuários e não usuários de ivermectina, respectivamente; RR, 0,44; IC 95%, 0,31 - 0,63; $p < 0,0001$). Após o ajuste para variáveis residuais, a redução na taxa de hospitalização foi de 67% (RR, 0,33; IC 95% 0,23 - 0,66; $p < 0,0001$).

Portanto, neste grande estudo compatível com escore de propensão, o uso regular de ivermectina como agente profilático foi associado a uma redução significativa das taxas de infecção, hospitalização e mortalidade por COVID-19.

ADESÃO DO TRATAMENTO DA COVID-19, NO MUNDO

Até a data de 25 de outubro de 2021, 66 países aprovaram tratamentos para a COVID-19, conforme mostrado tabela 2.

Tabela 2 - Países que tiveram o tratamento da COVID-19 aprovado.



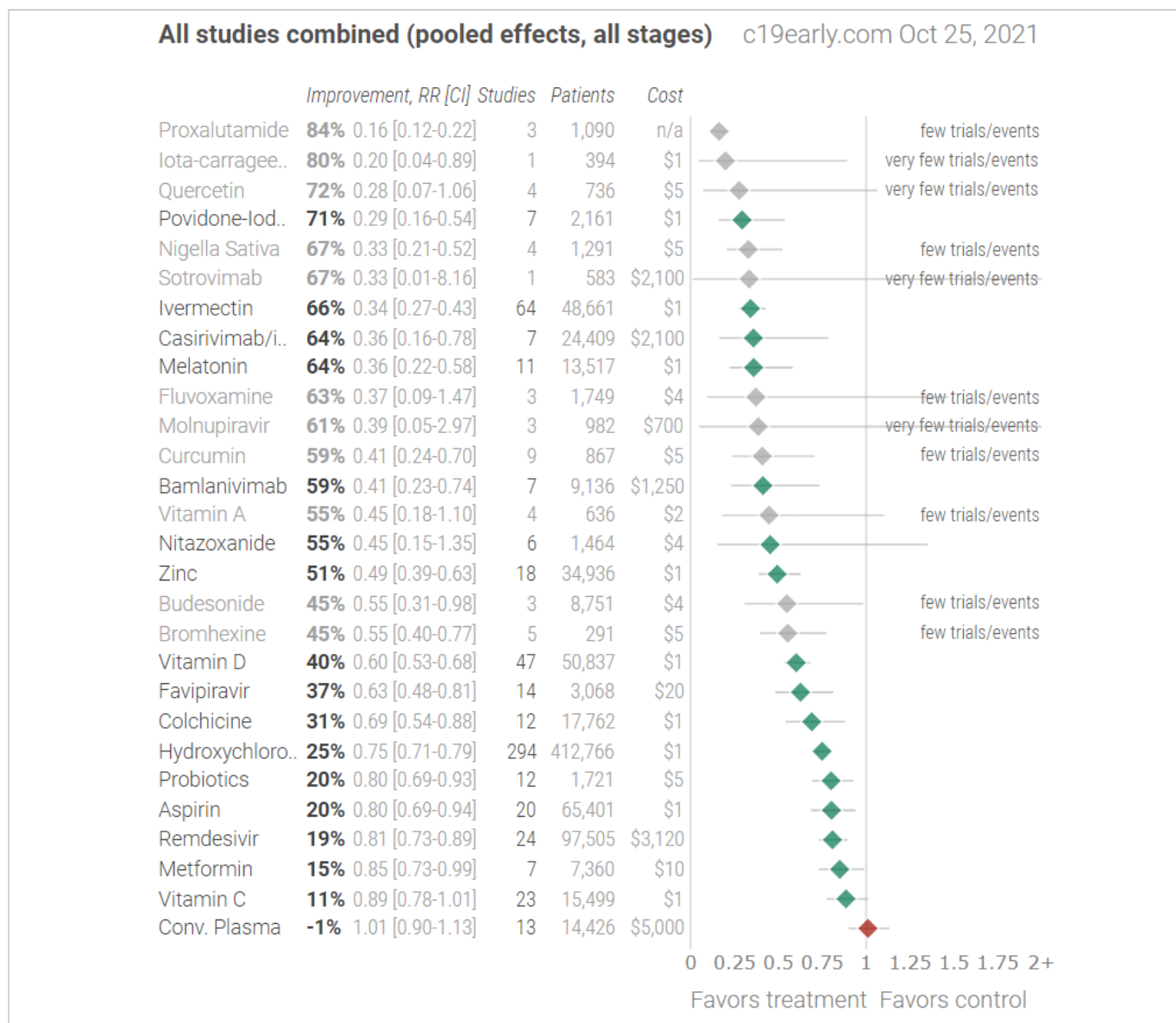
Adoção global de tratamentos precoces. Estudos, melhorias e adoção referem-se apenas ao tratamento precoce.
Países ordenados por população. Oficial: ■ Não oficial: ■

Fonte: <https://c19adoption.com/>

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS SISTEMÁTICAS DOS TRATAMENTOS PARA COVID-19

Na figura 7 abaixo, são mostradas no gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) que agregaram os resultados dos estudos sobre tratamentos da COVID-19, publicados até o presente momento. Foram observados resultados positivos com o uso de tais fármacos.

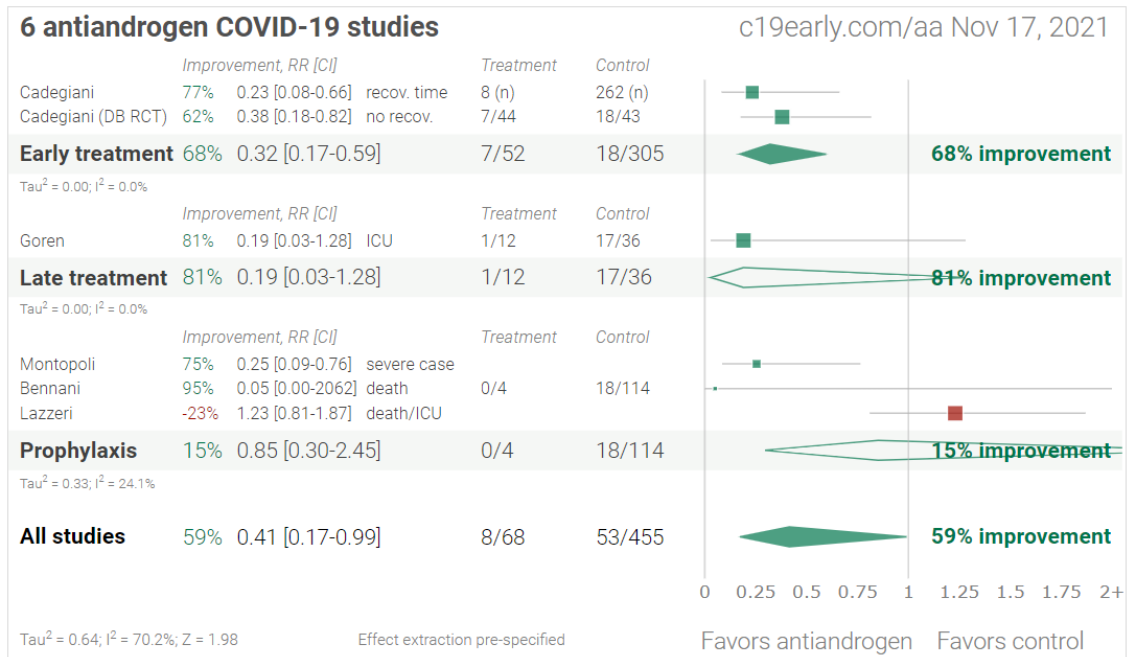
Figura 7 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise de medicamentos para o tratamento da COVID-19.



Fonte: <https://c19early.com/>

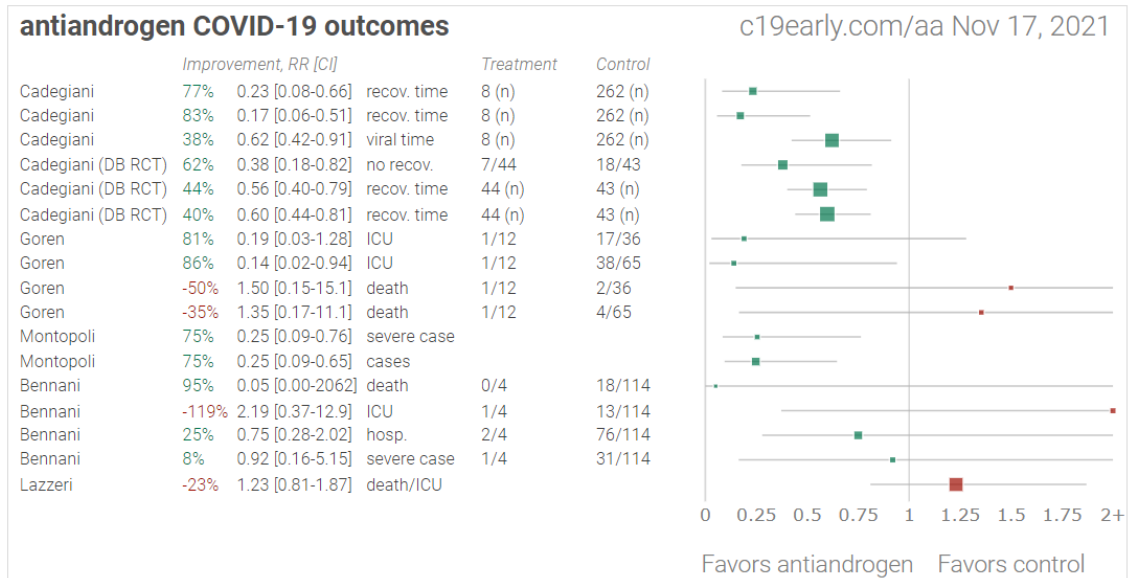
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DOS ANTIANDROGÊNIOS

Figura 8 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para antiandrogênios, incluindo 6 estudos usados no Study-c19. Ensaios clínicos com valores de redução de risco (RR < 1) são favoráveis ao tratamento.



Fonte: <https://c19adoption.com/>

Figura 9 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para antiandrogênios, com ênfase nos desfechos.



Fonte: <https://c19adoption.com/>

ANTIANDROGÊNIOS	País	Autor	Tipo de Estudo e Nível de Evidência	Metodologia	Resultados	Referência / Link
	Brasil	Cadegiani et al., 2020	5	Revisão Bibliográfica	<p>A expressão anormal de ACE2, desequilíbrio de angiotensina II e angiotensina 1-7 e hiperatividade mediada por androgênio TMPRSS2 parecem ser os principais reguladores da infecciosidade de SARS-CoV-2, de acordo com observações epidemiológicas de hipertensão, obesidade e sexo masculino como sendo os principais fatores de risco.</p> <p>Uma vez que a espironolactona é uma droga segura usada há muito tempo que exibe ações simultâneas na modulação da expressão de ACE2 que poderia evitar a entrada da célula SARS-CoV-2, a atenuação dos danos causados pela superexpressão do eixo da angiotensina II-AT-1, revela atividade de antiandrogênicos que pode diminuir o <i>priming</i> viral por meio da atividade de TMPRSS2 e tem efeitos antiinflamatórios nos pulmões, a espironolactona parece ser um candidato plausível para o tratamento profilático e precoce da SARS-CoV-2.</p>	https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00453/full
	Reino Unido	Leach et al., 2021	5	Estudo <i>in vitro</i> e em animais com a enzalutamida antiandrogênica	<p>A regulação negativa de um ou de ambos é uma abordagem terapêutica potencial para COVID-19. TMPRSS2 é um alvo conhecido do receptor de andrógeno, um fator de transcrição ativado por ligante;</p> <p>A ativação do receptor de andrógeno aumenta os níveis de TMPRSS2 em vários tecidos, principalmente na próstata.</p> <p>O tratamento com o antiandrógeno enzalutamida - uma droga bem tolerada amplamente usada no câncer de próstata avançado - reduz os níveis de TMPRSS2 nas células do pulmão humano e no pulmão de camundongo. É importante ressaltar que os antiandrogênios reduziram significativamente a entrada de SARS-CoV-2 e a infecção nas células pulmonares. Em apoio a esses dados experimentais, a análise de conjuntos de dados existentes mostra impressionante co-expressão de AR e TMPRSS2, incluindo em tipos específicos de células pulmonares direcionadas pelo SARS-CoV-2. Portanto, há fortes evidências para apoiar os ensaios clínicos para avaliar a eficácia dos antiandrogênios como uma opção de tratamento para COVID-19.</p>	doi: 10.1038 / s41467-021-24342-y

	USA	Mauvais-Jarvis et al., 2021	5	Revisão Bibliográfica	<p>Em células de câncer de próstata, o andrógeno agindo no receptor de andrógeno aumenta a expressão de TMPRSS2, o que levou à hipótese de que a expressão dependente de andrógeno de TMPRSS2 no pulmão pode aumentar a suscetibilidade dos homens a COVID-19 grave e que, conseqüentemente, suprimir a produção ou ação de andrógenos pode mitigar a gravidade de COVID-19 reduzindo a amplificação de SARS-CoV-2.</p> <p>Este artigo discute os avanços clínicos e moleculares no campo de rápida evolução da ação do receptor de andrógeno (AR) na expressão da protease transmembrana da serina 2 (TMPRSS2) da superfície celular e na infecção por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) da síndrome respiratória aguda grave e o efeito potencial de anti-andrógenos na gravidade da doença coronavírus 2019 (COVID-19) em pacientes do sexo masculino.</p>	doi: 10.1210 / endocr / bqab114
	Brasil	Cadegiani et al., 2021	1B	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (EAT-DUTA AndroCoV Trial - Biochemical), com 130 pacientes.	<p>Os indivíduos que tomaram dutasterida (n=43) demonstraram fadiga reduzida, anosmia e duração geral da doença em comparação com os indivíduos que tomaram um placebo (n = 44) (p <0,0001 para todos). Em comparação com o grupo de placebo, no dia sete, os indivíduos que tomaram dutasterida tiveram uma taxa de remissão virológica mais alta (64,3% versus 11,8%; p = 0,0094), taxa de recuperação clínica mais alta (84,7% versus 57,5%; p = 0,03), maior média [desvio padrão: SD] saturação de oxigênio (97,0% [1,4%] versus 95,7% [2,0%]; p = 0,02). Portanto, homens com sintomas leves de COVID-19 submetidos à terapia precoce com nitazoxanida e azitromicina, o tratamento com dutasterida reduz a eliminação viral e marcadores inflamatórios em comparação com homens tratados com um placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de nenhuma recuperação, 62,0% menor , RR 0,38, p = 0,009, tratamento 7 de 44 (15,9%), controle 18 de 43 (41,9%). • tempo de recuperação, 43,6% menor , tempo relativo 0,56, p<0,001 , tratamento 44, controle 43, todos os sintomas. • tempo de recuperação, 40,2% menor , tempo relativo 0,60, p<0,001 , tratamento 44, controle 43, todos os sintomas exceto perda de olfato ou paladar. 	doi: 10.7759 / cureus.13047

	Brasil	McCoy et al., 2020	2C	Estudo observacional retrospectivo, com 96 pacientes.	<p>Os homens que usam inibidores da 5-alfa-redutase (5ARis), comumente usado para tratar AAG e hiperplasia protética benigna, apresentam sintomas drasticamente reduzidos da doença COVID-19 em um ambiente ambulatorial.</p> <p>Ainda não se sabe se o tratamento com 5ARis após a infecção por SARS-CoV-2 será benéfico para pacientes do sexo masculino.</p> <p>5ARis, por exemplo, dutasterida, pode levar dias ou semanas para diminuir o DHT significativamente para produzir um efeito terapêutico. Essas perguntas encorajaram um estudo maior de intervenção de anti-andrógenos em pacientes com COVID-19.</p>	doi: 10.1111 / jdv.17021
	Brasil	Goren et al., 2020	2B	Estudo de coorte prospectivo, com 77 homens hospitalizados.	<p>12 homens (15,6%) faziam uso de anti-andrógenos: dutasterida (n =9), finasterida (n =2) ou espironolactona (n =1).</p> <p>65 homens (84,4%) não faziam uso de anti-andrógenos.</p> <p>A idade média daqueles que tomavam anti-andrógenos foi maior, $80,6 \pm 8,2$, vs. $66,4 \pm 12,2$, $P = 0,0002$.</p> <p>A proporção de indivíduos admitidos na UTI tomando anti-andrógenos foi significativamente menor, 1/12 (8%) vs. 38/65 (58%), $P = 0,0015$.</p> <p>Como a idade dos indivíduos que tomavam anti-andrógenos era mais velha, foi realizada uma análise de subconjunto de mesma idade (> 65 anos). Havia 34 indivíduos no subconjunto pareado por idade com uma idade média de $75,9 \pm 8,0$. A taxa de admissão na UTI no grupo pareado por idade foi de 44%. A proporção de indivíduos admitidos na UTI tomando anti-andrógenos foi significativamente menor do que a proporção de indivíduos admitidos na UTI no subconjunto de mesma idade, $P = 0,018$. O risco relativo de admissão na UTI para indivíduos em uso de anti-andrógenos foi RR 0,14 (IC 95%: 0,02-0,94). O risco relativo de admissão na UTI para indivíduos que tomam anti-andrógenos em comparação com o grupo de mesma idade foi RR 0,19 (IC 95%: 0,03-1,28).</p> <p>Quando o paciente em uso de espironolactona foi excluído da análise, o uso de inibidores da 5-alfa-redutase manteve significância estatística para redução das admissões na UTI, $P = 0,0028$.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de admissão na UTI, 81,0% menor , RR 0,19, $p = 0,08$, tratamento 1 de 12 (8,3%), controle 17 de 36 (47,2%), controles ajustados, pareados por idade. • risco de admissão na UTI, 86,0% menor , RR 0,14, $p = 0,04$, 	doi: 10.1111 / jdv.16953

				<p>tratamento 1 de 12 (8,3%), controle 38 de 65 (58,5%), ajustado, todos os controles.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 50,0% maior , RR 1,50, p = 1,00 , tratamento 1 de 12 (8,3%), controle 2 de 36 (5,6%), controles pareados por idade. risco de morte, 35,4% maior , RR 1,35, p = 0,58 , tratamento 1 de 12 (8,3%), controle 4 de 65 (6,2%), todos os controles. 	
Itália	Lazzeri et al., 2020	3B	Estudo de caso-controle, com 1432 pacientes.	<p>Entre os 943 homens, 45 (4,77%) pacientes foram expostos à terapia 5ARI crônica.</p> <p>Pacientes com COVID-19 com idade > 55 anos sob tratamento com 5ARI foram significativamente menos do que o esperado com base na prevalência de tratamento com 5ARI entre controles pareados por idade (5,57 vs. 8,14%; p = 0,0083, IC 95% = 0,75-3,97%). Essa desproporção foi ainda maior para homens com idade > 65 (7,14 vs. 12,31%; p = 0,0001, IC 95% = 2,83-6,97%).</p> <p>18 pacientes com 5ARIs morreram; a média de idade dos homens que morreram foi maior do que os que não morreram: 75,98 ± 9,29 vs. 64,78 ± 13,57 (p < 0,001).</p> <p>Os modelos de regressão de Cox e multivariáveis não mostraram qualquer correlação entre a exposição a 5ARIs e a proteção contra admissão na UTI ou óbito: HR = 0,79 (IC 95% = 0,54-1,15; p = 0,22) e OR = 1,23 (IC 95% = 0,81- 1,87; p = 0,33), respectivamente.</p> <p>Portanto, o uso de 5ARIs foi menos frequente entre pacientes hospitalizados por COVID-19 do que entre os controles, sugerindo que os homens expostos a 5ARIs podem ser menos vulneráveis a COVID-19 grave.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco combinado de óbito / UTI, 23,0% maior , RR 1,23, p = 0,33 , multivariável, RR aproximado com OR. 	doi: 10.1101 / 2020.04.20.20068056
Itália	Bennani et al., 2020	2C	Estudo retrospectivo, com 118 pacientes.	<p>Pacientes com câncer de próstata, 4 em terapia de privação de androgren, não mostrando diferenças significativas (como esperado com apenas 4 pacientes no grupo de tratamento).</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 94,9% menor , RR 0,05, p = 1,00 , tratamento 0 de 4 (0,0%), controle 18 de 114 (15,8%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos. risco de admissão na UTI, 119,2% maior , RR 2,19, p = 0,40 , 	doi: 10.1016 / j.annonc.2020.08.2095

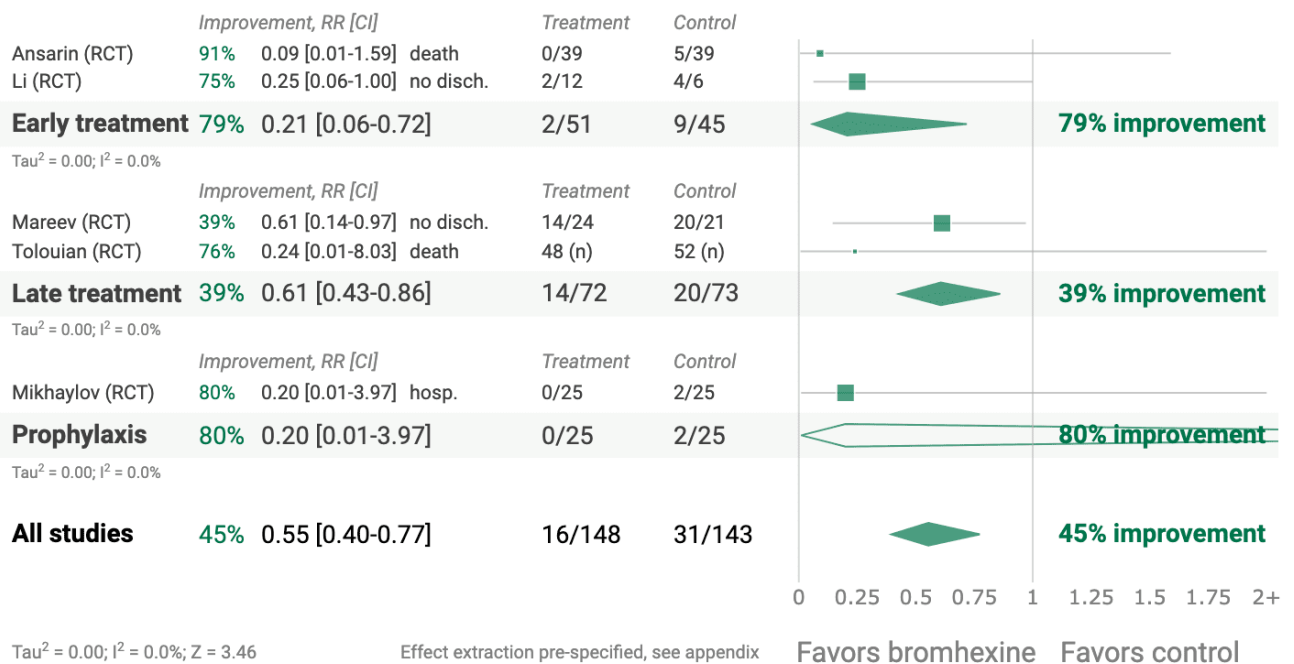
					<p>tratamento 1 de 4 (25,0%), controle 13 de 114 (11,4%).</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de hospitalização, 25,0% menor , RR 0,75, p = 0,60 , tratamento 2 de 4 (50,0%), controle 76 de 114 (66,7%). risco de caso grave, 8,1% menor , RR 0,92, p = 1,00 , tratamento 1 de 4 (25,0%), controle 31 de 114 (27,2%). 	
USA	Wambier et al., 2020	2C	Estudo observacional, com 175 pacientes hospitalizados.	Os autores levantam a hipótese de que a gravidade do COVID-19 é mediada por andrógenos e recomendam o estudo de tratamentos com antiandrógenos.	doi: 10.1016 / j.jaad.2020.05.079	
Itália	Montopoli et al., 2020	2C	Estudo observacional retrospectivo, com 5.273 pacientes.	<p>Comparando o número total de casos positivos para SARS-CoV-2, pacientes com câncer de próstata recebendo terapias de privação de androgênio (ADT) tiveram um risco significativamente menor de infecção por SARS-CoV-2 em comparação com pacientes que não receberam ADT (OR 4,05; IC 95% 1,55–10,59) . Uma diferença maior foi encontrada comparando pacientes com câncer de próstata recebendo ADT com pacientes com qualquer outro tipo de câncer (OR 4,86; IC 95% 1,88–12,56).</p> <p>Portanto, sugere-se que pacientes com câncer têm um risco aumentado de infecções por SARS-CoV-2 em comparação com pacientes sem câncer. No entanto, os pacientes com câncer de próstata recebendo ADT parecem estar parcialmente protegidos das infecções por SARS-CoV-2.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de caso grave, 74,5% menor , RR 0,25, p = 0,01 , tratamento 1 de 5.273 (0,0%), controle 31 de 37.161 (0,1%), OR convertido para RR. risco de caso, 75,3% menor , RR 0,25, p = 0,004 , tratamento 4 de 5.273 (0,1%), controle 114 de 37.161 (0,3%), OR convertido em RR. 	doi: 10.1016 / j.annonc.2020.04.479	

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA BROMEXINA

Figura 10 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para bromexina, incluindo 5 estudos usados no Study-c19. Ensaios clínicos com valores de redução de risco ($RR < 1$) são favoráveis ao tratamento.

5 bromhexine COVID-19 studies

c19bromhexine.com Nov 18, 2021



Fonte: <https://c19adoption.com/>

	País	Autor	Tipo de Estudo e Nível de Evidência	Metodologia	Resultados	Referência / Link
Bromexina	Irã	Tolouian et al., 2021.	2B	Ensaio clínico randomizado aberto, com 100 pacientes hospitalizados.	<p>Foi observado conversão viral mais lenta, mas menor mortalidade e maior melhora clínica com bromexina (não estatisticamente significativo com poucas mortes e recuperação muito alta). A diferença muito grande entre os resultados não ajustados e ajustados deve-se ao risco muito maior para pacientes com doença renal e à prevalência muito maior de doença renal no grupo da bromexina. O estudo também mostra que 90% dos pacientes no grupo controle tinham IMC >= 30 em comparação com 0% no grupo de tratamento, sugerindo um possível problema com a randomização. Devido ao desequilíbrio entre os grupos, os resultados foram ajustados para IMC > 30, tabagismo e doença renal.</p> <p>11 pacientes foram perdidos para acompanhamento no grupo de tratamento em comparação com zero no grupo de controle, talvez em parte devido à recuperação mais rápida no grupo de tratamento. Nove pacientes foram excluídos do grupo de tratamento por não quererem tomar bromexina após a alta. Portanto, até 29% dos pacientes em tratamento podem ter sido excluídos porque se recuperaram rapidamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 76,0% menor, RR 0,24, p = 0,43, tratamento 48, controle 52, ajustado, RR aproximado com OR. • risco de nenhuma melhora, 75,9% menor, RR 0,24, p = 0,43. 	Doi: 10.1136 / jim-2020-001747
	Rússia	Mikhaylov et al., 2021	2B	Ensaio Clínico randomizado aberto com 50 pacientes.	<p>Embora o estudo tenha sido insuficiente, ele mostrou que a profilaxia com cloridrato de bromexina estava associada a uma taxa reduzida de COVID-19 sintomático. Dois participantes relataram eventos adversos possivelmente relacionados ao tratamento com cloridrato de bromexina: um curto período de ondas de calor no início do tratamento e tosse transitória. Nenhum caso de término ou interrupção do tratamento devido a eventos adversos foi relatado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de hospitalização, 80,0% menor , RR 0,20, p = 0,49 , tratamento 0 de 25 (0,0%), controle 2 de 25 (8,0%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos. • risco de caso sintomático, 90,9% menor , RR 0,09, p = 0,05 , 	doi: 10.1101 / 2021.03.03.21252855

					tratamento 0 de 25 (0,0%), controle 5 de 25 (20,0%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos.	
Alemanha	Carpinteiro et al., 2021	5	Estudo in vitro	<ul style="list-style-type: none"> A inibição da esfingomielinase ácida por ambroxol impede a entrada de SARS-CoV-2 nas células epiteliais. A estrutura do ambroxol, isto é, trans -4 - [(2,4-dibromanilin-6-il) - metiamino] -ciclohexanol, uma droga mucolítica aplicada por inalação, sugere que a droga pode inibir a esfingomielinase ácida e, assim, a infecção com SARS-CoV-2. 	doi: 10.1016 / j.jbc.2021.100701	
Iraque	Al-Kuraishy et al., 2020	5	Revisão bibliográfica	A bromexina é um inibidor de TMPRSS2 com maior efeito no tecido pulmonar e atenua a entrada e proliferação de SARS-CoV-2.	https://www.researchgate.net/publication/347446399_The_potential_role_of_Bromhexine_in_the_management_of_COVID-19_Decipher_and_a_real_game-changer	
Rússia	Mareev et al., 2020	2C	Estudo prospectivo com 103 pacientes, aberto, não randomizado.	<p>Foi observado uma diminuição dos escores na escala SHOKS-COVID, que, além de avaliar o quadro clínico, a dinâmica da PCR, D-dímero e o grau de lesão pulmonar na TC foi estatisticamente significativa em ambos os grupos e não foram identificadas diferenças entre eles.</p> <p>A análise para o grupo como um todo revelou uma redução estatisticamente significativa no tempo de hospitalização de 10,4 para 9,0 dias e tempo de febre de 6,5 para 3,9 dias.</p> <p>Em pacientes pareados, a normalização da temperatura no grupo de bromexina/espironolactona ocorreu 2 dias mais rápido do que no grupo de controle (p = 0,008). A eliminação do vírus no 10º dia foi registrada em todos os pacientes no grupo da bromexina / espironolactona; a viremia do grupo controle continuou em 23,3% (p = 0,077).</p> <p>Nenhum efeito colateral foi relatado no grupo de estudo.</p> <p>Portanto, a combinação de bromexina com espironolactona pareceu eficaz no tratamento de uma nova infecção por coronavírus ao alcançar uma normalização mais rápida da condição clínica,</p> <ul style="list-style-type: none"> 2risco de PCR+ no dia 10 e hospitalização>10 dias, 38,8% menor, RR 0,61, p = 0,02 , tratamento 14 de 24 (58,3%), controle 20 de 21 (95,2%). 	doi: 10.18087 / cardio.2020.11.n1440	

				<ul style="list-style-type: none"> risco de nenhuma cura virológica, 87,4% menor , RR 0,13, p = 0,08 , tratamento 0 de 17 (0,0%), controle 3 de 13 (23,1%), risco relativo não é 0 devido à correção de continuidade devido a zero eventos no dia 10. 	
China	Li et al., 2020	2B	Estudo piloto controlado randomizado aberto com 18 pacientes	<p>Houve melhorias não estatisticamente significativas na TC de tórax, necessidade de oxigenoterapia e taxa de alta em 20 dias (sem diferença significativa). Os autores recomendam um ensaio em maior escala.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de não alta hospitalar, 75,0% menor , RR 0,25, p = 0,11 , tratamento 2 de 12 (16,7%), controle 4 de 6 (66,7%). risco de oxigenoterapia, 50,0% menor , RR 0,50, p = 0,57, tratamento 2 de 12 (16,7%), controle 2 de 6 (33,3%). tempo de recuperação, 3,2% maior , tempo relativo 1,03, tratamento 12, controle 6. 	doi: 10.1111 / cts.12881
Irã	Ansarin et al., 2020	2B	Ensaio clínico randomizado aberto com 78 pacientes	<p>Foi observado uma redução significativa nas admissões na UTI , intubação e morte no grupo tratado com bromexina em comparação com o grupo padrão. Nenhum paciente foi retirado do estudo devido a efeitos adversos. O grupo de tratamento recebeu cloridrato de bromexina 8 mg três vezes ao dia durante duas semanas. Portanto, a administração precoce de bromexina oral reduz a transferência para a UTI, a intubação e a taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19. Este medicamento acessível pode ser facilmente administrado em qualquer lugar, com um enorme impacto positivo na saúde pública e na economia mundial.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 90,9% menor, RR 0,09, p = 0,05 , tratamento 0 de 39 (0,0%), controle 5 de 39 (12,8%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos. risco de ventilação mecânica, 88,9% menor , RR 0,11, p = 0,01, tratamento 1 de 39 (2,6%), controle 9 de 39 (23,1%). risco de admissão na UTI, 81,8% menor , RR 0,18, p = 0,01 , tratamento 2 de 39 (5,1%), controle 11 de 39 (28,2%). 	doi: 10.34172 / bi.2020.27
Alemanha	Depfenhart et al., 2020	5	Revisão Bibliográfica	<p>O uso de bromexina em uma dosagem que inibe seletivamente o TMPRSS2 e, ao fazê-lo, inibe a entrada viral específica do TMPRSS2 é provavelmente eficaz contra o SARS-CoV-2. É proposto o uso da bromexina como profilático e tratamento.</p>	doi: 10.1007 / s11739-020-02383-3

	Irã	Habtemariam et al., 2020	5	Carta ao editor	Possível uso do medicamento mucolítico, cloridrato de bromexina, como agente profilático contra a infecção por SARS-CoV-2 com base em sua ação na Serina Protease 2 Transmembrana (TMPRSS2). Como não há nenhum efeito adverso substancial, é razoável sugerir que esse conhecido inibidor de TMPRSS2 seja considerado um novo agente profilático contra a infecção por SARS-CoV-2 e a pesquisa sobre outros inibidores potenciais deve ser encorajada.	Doi: 10.1016 / j.phrs.2020.104853
	Itália	Maggio et al., 2020	5	Carta ao editor	O cloridrato de bromexina está em desenvolvimento para o tratamento de COVID-19, como um medicamento mucolítico para congestão torácica e tosse em pacientes com suspeita de pneumonia por coronavírus na China (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04273763). O reconhecimento dos efeitos inibitórios da bromexina em TMPRSS2 sugere seu reaproveitamento como um tratamento para pacientes com infecções totalmente desenvolvidas por COVID-19 ou como um agente profilático para prevenir a infecção de indivíduos de alto risco com SARS-CoV-2, o que seria também impedem a propagação do vírus.	Doi: 10.1016 / j.phrs.2020.104837
	Alemanha	Hoffman et al., 2020	5	Estudo in vitro	Observou-se que o SARS-CoV-2 usa ACE2 para entrada e TMPRSS2 para iniciação da proteína S, e que o inibidor de TMPRSS2 bloqueou a entrada e pode ser um tratamento eficaz.	doi: 10.1016 / j.cell.2020.02.052

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA COLCHICINA

Figura 11 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para colchicina, incluindo 12 estudos usados no Study-c19. Ensaio clínico com valores de redução de risco (RR < 1) são favoráveis ao tratamento.

12 colchicine COVID-19 studies

	Improvement, RR [CI]			Treatment	Control
Deftereos (RCT)	77%	0.23 [0.03-1.97]	death	1/55	4/50
Lopes (DB RCT)	80%	0.20 [0.01-4.03]	death	0/36	2/36
Brunetti (PSM)	73%	0.27 [0.08-0.89]	death	3/33	11/33
Scarsi	85%	0.15 [0.06-0.37]	death	122 (n)	140 (n)
Salehzadeh (RCT)	23%	0.77 [0.66-0.90]	hosp. time	50 (n)	50 (n)
Pinzón	35%	0.65 [0.34-1.21]	death	14/145	23/156
Sandhu	42%	0.58 [0.40-0.85]	death	16/34	63/78
Rodriguez-Nava	6%	0.94 [0.61-1.47]	death	16/52	85/261
Tardif (DB RCT)	44%	0.56 [0.19-1.67]	death	5/2,235	9/2,253
Recovery C.. (RCT)	-1%	1.01 [0.93-1.10]	death	1,173/5,610	1,190/5,730
Gaitán-Dua.. (RCT)	19%	0.81 [0.48-1.35]	death	22/153	28/161
Dorward (RCT)	-30%	1.30 [0.42-3.84]	hosp./death	6/156	4/133

Late treatment 31% 0.69 [0.54-0.88] 1,256/8,681 1,419/9,081

Tau² = 0.08; I² = 73.9%

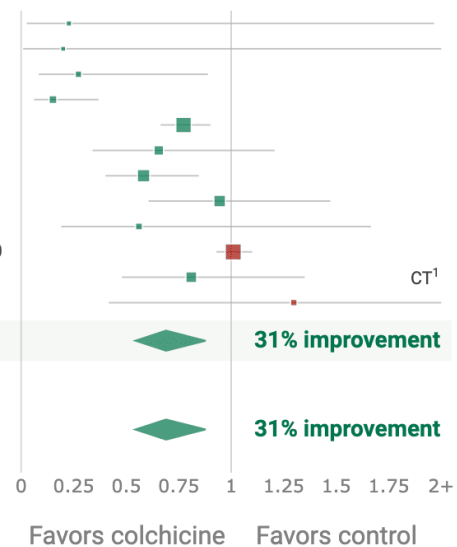
All studies 31% 0.69 [0.54-0.88] 1,256/8,681 1,419/9,081

¹ CT: study uses combined treatment

Tau² = 0.08; I² = 73.9%; Z = 3.02

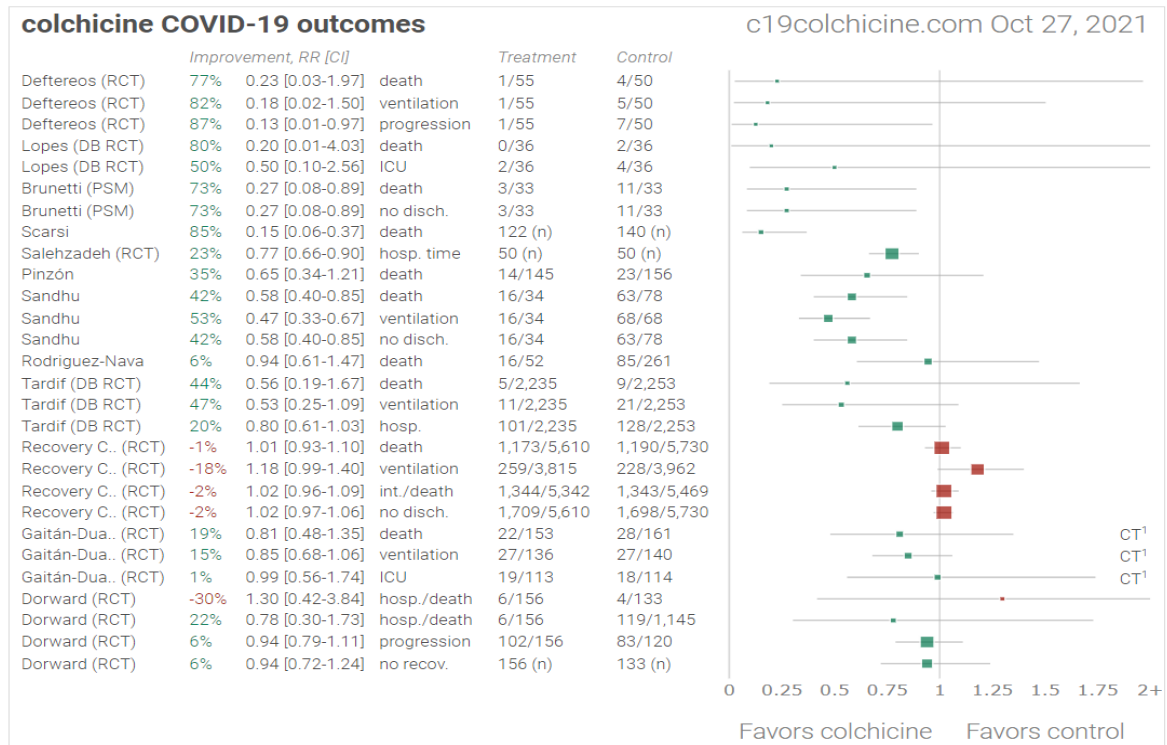
Effect extraction pre-specified

c19colchicine.com Oct 27, 2021



Fonte: <https://c19early.com/>

Figura 12 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para colchicina, com ênfase nos desfechos.



Fonte: <https://c19early.com/>

COLCHICINA	País	Autor	Tipo de Estudo e Nível de Evidência	Metodologia	Resultados	Referência / Link
	Colômbia	Gaitán-Duarte et al., 2021	2B	Ensaio Clínico randomizado, aberto, com 633 pacientes hospitalizados	<p>Pacientes tratados com colchicina + rosuvastatina, não mostrando diferenças estatisticamente significativas nos resultados. Resultados melhores foram observados com a combinação de emtricitabina / tenofovir disoproxil + rosuvastatina + colchicina.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 19,0% menor , RR 0,81, p = 0,43 , tratamento 22 de 153 (14,4%), controle 28 de 161 (17,4%), ajustado, 28 dias. risco de ventilação mecânica, 15,0% menor , RR 0,85, p = 0,15, tratamento 27 de 136 (19,9%), controle 27 de 140 (19,3%), ajustado. risco de admissão na UTI, 1,0% menor , RR 0,99, p = 0,97 , tratamento 19 de 113 (16,8%), controle 18 de 114 (15,8%), ajustado. 	doi: 10.1101 / 2021.07.06.21260085
Reino Unido	Recovery Collaborative Group, 2021	2B	Ensaio Clínico randomizado, controlado, aberto, com 11340 pacientes hospitalizados	<p>No estudo 5.610 foram tratados com colchicina e 5.730 pacientes controle mostrando mortalidade RR 1,01 [0,93-1,10]. Tratamento em estágio muito avançado, em média 9 dias após o início dos sintomas. Requisitos básicos de oxigênio desconhecidos (os dados são fornecidos, mas combinados com "nenhum").</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 1,0% maior , RR 1,01, p = 0,77 , tratamento 1.173 de 5.610 (20,9%), controle 1.190 de 5.730 (20,8%). risco de ventilação mecânica, 18,0% maior , RR 1,18, p = 0,06 , tratamento 259 de 3.815 (6,8%), controle 228 de 3.962 (5,8%). risco de intubação / morte combinada, 2,0% maior , RR 1,02, p = 0,47 , tratamento 1.344 de 5.342 (25,2%), controle 1.343 de 5.469 (24,6%). risco de não alta hospitalar, 2,0% maior , RR 1,02, p = 0,44 , tratamento 1.709 de 5.610 (30,5%), controle 1.698 de 5.730 (29,6%). 	doi: 10.1016 / S2213-2600 (21) 00435-5	

Indonésia	Hariyanto et al., 2021	1A	Revisão sistemática com Meta-análise	<p>A qualidade do estudo foi avaliada usando a ferramenta Newcastle – Ottawa Scale (NOS) para estudos observacionais e a ferramenta Cochrane revisada de risco de viés para estudos randomizados (RoB 2) para estudos clínicos. A análise estatística foi feita usando o software Review Manager 5.4.</p> <p>Um total de oito estudos com 5778 pacientes COVID-19 foram incluídos nesta meta-análise. Esta meta-análise mostrou que a administração de colchicina foi associada à melhora dos resultados de COVID-19 [OR 0,43 (IC de 95% 0,34-0,55), $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$, modelagem de efeito fixo] e seu subgrupo que compreendia a redução de COVID-19 grave [OR 0,44 (IC de 95% 0,31–0,63), $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$, fixo modelagem de efeito] e redução da taxa de mortalidade de COVID-19 [OR 0,43 (IC 95% 0,32–0,58), $p < 0,00001$, $I^2 = 0\%$, modelagem de efeito fixo].</p> <p>Portanto, o estudo sugere o uso rotineiro de colchicina para modalidades de tratamento de pacientes com COVID-19.</p>	doi: 10.1111 / 1440-1681.13488
Canadá	Tardif et al., 2021	1B	Ensaio multicêntrico de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 4488 pacientes hospitalizados	<p>Neste estudo 2.235 pacientes foram tratados com colchicina em média 5,3 dias após o início dos sintomas, e 2.253 pacientes controles, mostrando menor mortalidade, ventilação e hospitalização com tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 43,9% menor , RR 0,56, $p = 0,30$, tratamento 5 de 2.235 (0,2%), controle 9 de 2.253 (0,4%), OR convertido em RR. • risco de ventilação mecânica, 46,8% menor , RR 0,53, $p = 0,09$, tratamento 11 de 2.235 (0,5%), controle 21 de 2.253 (0,9%), OR convertido para RR. • risco de hospitalização, 20,0% menor , RR 0,80, $p = 0,09$, tratamento 101 de 2.235 (4,5%), controle 128 de 2.253 (5,7%), OR convertido para RR. 	doi: 10.1016 / S2213-2600 (21) 00222-8
USA	Sandhu et al., 2020	2B	Estudo de coorte prospectivo, com 34 pacientes hospitalizados	<p>Uma análise inicial realizada em todos os pacientes, independentemente da disponibilidade de dois marcadores inflamatórios pontuais, revelou uma mortalidade mais baixa (49,1% versus 72,9%), uma porcentagem menor de intubações (52,8% contra 73,6%), e uma taxa de descarga mais alta (50,9% versus 27,1%), nos pacientes que receberam colchicina.</p> <p>Os pacientes que receberam colchicina tiveram uma mortalidade mais baixa do que o grupo controle (47,1% versus 80,8%), menor taxa de</p>	doi: 10.1155 / 2020/8865954

				<p>intubações (47,1% versus 87,2%), e uma taxa de alta mais alta (52,9% versus 19,2%).</p> <p>Os pacientes do grupo colchicina também mostraram uma diminuição mais significativa nos marcadores inflamatórios para D- dímero, PCR e ferritina</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 41,7% menor, RR 0,58, p <0,001, tratamento 16 de 34 (47,1%), controle 63 de 78 (80,8%). • risco de ventilação mecânica, 52,9% menor , RR 0,47, p <0,001 , tratamento 16 de 34 (47,1%), controle 68 de 68 (100,0%). • risco de não alta hospitalar, 41,7% menor , RR 0,58, p <0,001 , tratamento 16 de 34 (47,1%), controle 63 de 78 (80,8%). • tempo de internação, 4,5% menor, tempo relativo 0,95 , tratamento 34, controle 78. 	
Colômbia	Pinzón et al., 2020	2C	Estudo transversal, com 301 pacientes hospitalizados	<p>O tratamento com corticosteroides e colchicina para pacientes com pneumonia por COVID-19 grave foi associado a baixa mortalidade em nível hospitalar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 34,5% menor , RR 0,65, p = 0,18 , tratamento 14 de 145 (9,7%), controle 23 de 156 (14,7%), OR convertido em RR. 	doi: 10.21203 / rs.3.rs-94922 / v1
Irã	Salehzadeh et al., 2020	2B	Ensaio clínico prospectivo, aberto, randomizado e duplo-cego, com 100 pacientes hospitalizados	<p>A comparação de dois grupos mostrou diferença significativa apenas no tempo de internação (P <0,05). Embora no grupo da colchicina a dispneia tenha melhorado mais rapidamente do que no grupo do placebo, não foi significativa.</p> <p>Portanto, a colchicina pode ser eficaz na redução dos sintomas sistêmicos de COVID-19 por meio da inibição de biomarcadores inflamatórios.</p> <ul style="list-style-type: none"> • tempo de internação, 22,7% menor , tempo relativo 0,77, p = 0,001, tratamento 50, controle 50. 	doi: 10.21203 / rs.3.rs-69374 / v1
Itália	Scarsi et al., 2020	2B	Estudo de coorte	<p>Pacientes tratados com colchicina tiveram uma melhor taxa de sobrevivência em comparação com SoC em 21 dias de acompanhamento (84,2% (SE = 3,3%) vs 63,6% (SE = 4,1%), p = 0,001).</p> <p>A análise de regressão de riscos proporcionais de Cox mostrou que um menor risco de morte foi independentemente associado ao tratamento com colchicina (HR = 0,151 (IC 95% 0,062 a 0,368), p <0,0001), enquanto a idade avançada, pior PaO₂/ FiO₂ e níveis séricos mais elevados de ferritina na entrada foram associados a um maior risco.</p>	doi:10.1136/annrheumdis-2020-217712

					<ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 84,9% menor , RR 0,15, p <0,001 , tratamento 122, controle 140. 	
USA	Brunetti et al., 2020	2B	Estudo de coorte combinado com escore de propensão em um único centro, com 66 pacientes	<p>No final do acompanhamento de 28 dias, os pacientes que receberam colchicina tinham aproximadamente cinco vezes mais probabilidade de receber alta (odds ratio, 5,0; intervalo de confiança de 95%, 1,25-20,1;p = 0,023) e ao comparar a mortalidade, houve 3 mortes (9,1%) em pacientes que receberam colchicina versus 11 mortes (33,3%) nos grupos que receberam tratamento padrão (odds ratio, 0,20; intervalo de confiança de 95%, 0,05-0,80; p = 0,023).</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 72,7% menor, RR 0,27, p = 0,03, tratamento 3 de 33 (9,1%), controle 11 de 33 (33,3%). risco de não alta hospitalar, 72,7% menor , RR 0,27, p = 0,03 , tratamento 3 de 33 (9,1%), controle 11 de 33 (33,3%). 	doi: 10.3390 / jcm9092961	
Brasil	Lopes et al., 2020	2B	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 72 pacientes hospitalizados	<p>A colchicina reduziu a duração da oxigenoterapia suplementar e da hospitalização. A droga era segura e bem tolerada.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 80,0% menor, RR 0,20, p = 0,49 , tratamento 0 de 36 (0,0%), controle 2 de 36 (5,6%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos. risco de admissão na UTI, 50,0% menor , RR 0,50, p = 0,67 , tratamento 2 de 36 (5,6%), controle 4 de 36 (11,1%). tempo de oxigênio, 38,5% menor , tempo relativo 0,62 , tratamento 36, controle 36. tempo de internação, 22,2% menor , tempo relativo 0,78 , tratamento 36, controle 361. 	doi: 10.1136 / rmdopen-2020-001455	
Grécia	Deftereos et al., 2020	2B	Ensaio Clínico Randomizado, aberto, com 105 pacientes hospitalizados	<p>Neste ensaio clínico randomizado, os participantes que receberam colchicina melhoraram estatisticamente e significativamente o tempo até a deterioração clínica. Não houve diferenças significativas nos níveis de troponina cardíaca de alta sensibilidade ou proteína C reativa.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 77,3% menor , RR 0,23, p = 0,19 , tratamento 1 de 55 (1,8%), controle 4 de 50 (8,0%). risco de ventilação mecânica, 81,8% menor , RR 0,18, p = 0,10, tratamento 1 de 55 (1,8%), controle 5 de 50 (10,0%). risco de deterioração clínica, 87,4% menor , RR 0,13, p = 0,05, 	doi: 10.1001 / jamanetworkopen.2020.13136	

					tratamento 1 de 55 (1,8%), controle 7 de 50 (14,0%), OR convertido em RR.	
--	--	--	--	--	---	--

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DO FAVIPIRAVIR

Figura 13 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para favipiravir, incluindo 14 estudos usados no Study-c19. Ensaio clínico com valores de redução de risco (RR < 1) são favoráveis ao tratamento.

14 favipiravir COVID-19 studies

	Improvement, RR [CI]	Treatment	Control
Ruzhentsova (RCT)	6% 0.94 [0.78-1.14]	hosp.	3/112 2/56
Udwadia (RCT)	40% 0.60 [0.38-0.95]	recov. time	75 (n) 75 (n)
Dabbous (RCT)	45% 0.55 [0.05-5.81]	death	1/44 2/48
Sawanpanyalert	68% 0.32 [0.15-0.66]	progression	n/a n/a

Early treatment 48% 0.52 [0.36-0.76] 4/231 4/179

Tau² = 0.00; I² = 0.0%

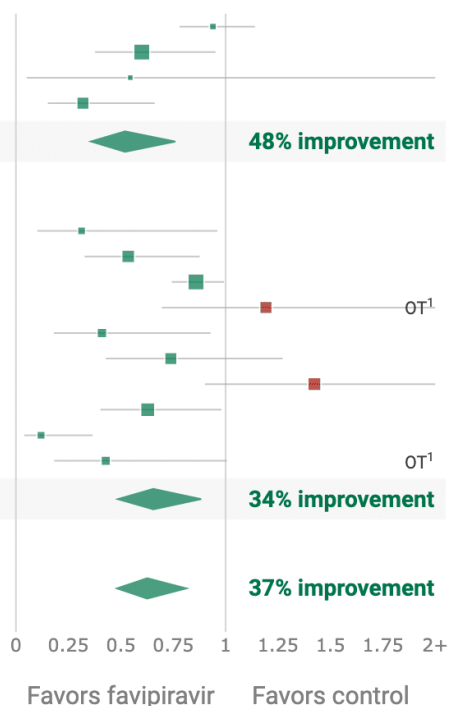
	Improvement, RR [CI]	Treatment	Control
Cai	69% 0.31 [0.10-0.96]	pneumonia	35 (n) 45 (n)
Ivashchenko (RCT)	46% 0.54 [0.33-0.88]	viral+	15/40 14/20
Pushkar (RCT)	14% 0.86 [0.74-0.99]	no recov.	73/100 85/100
Solaymani-. (RCT)	-19% 1.19 [0.70-2.04]	death	26/190 21/183
Zhao (RCT)	59% 0.41 [0.18-0.93]	viral+	7/36 9/19
Aghajani	26% 0.74 [0.43-1.27]	death	40 (n) 951 (n)
Almoosa	-42% 1.42 [0.90-2.25]	death	33/110 24/116
Shinkai (SB RCT)	37% 0.63 [0.40-0.98]	imp. time	107 (n) 49 (n)
Kulzhanova	88% 0.12 [0.04-0.37]	no improv.	3/40 25/40
Alotaibi	57% 0.43 [0.18-1.01]	death	244 (n) 193 (n)

Late treatment 34% 0.66 [0.49-0.88] 157/942 178/1,716

Tau² = 0.14; I² = 71.7%

All studies 37% 0.63 [0.48-0.81] 161/1,173 182/1,895

c19favipiravir.com Oct 27, 2021



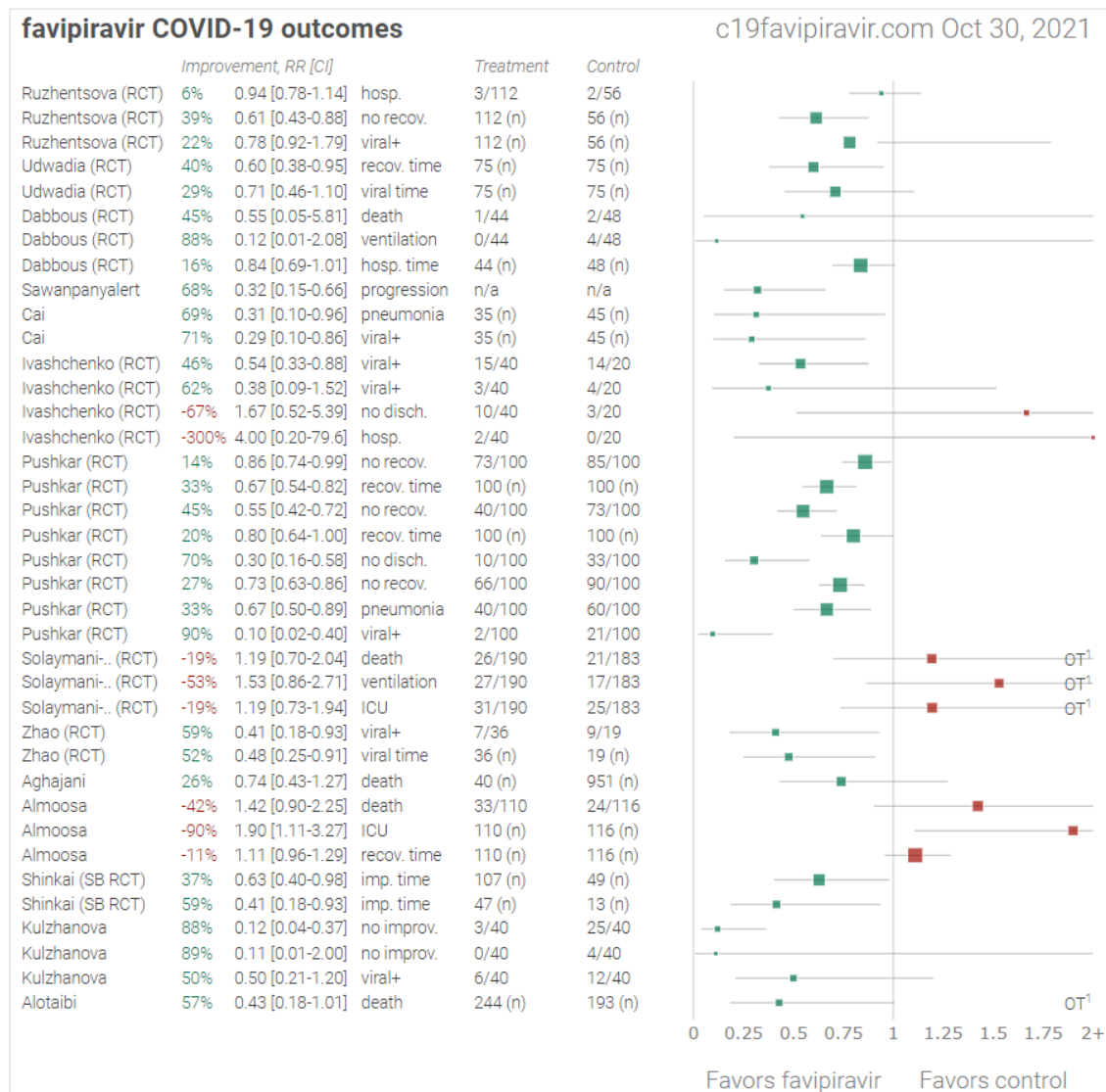
¹ OT: comparison with other treatment

Tau² = 0.13; I² = 66.4%; Z = 3.51

Effect extraction pre-specified

Fonte: <https://c19early.com/>

Figura 14 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para favipiravir, com ênfase nos desfechos.



Fonte: <https://c19early.com/>

FAVIRAVIR	País	Autor	Tipo de Estudo e Nível de Evidência	Metodologia	Resultados	Referência / Link
	China	Choy et al., 2020	5	Estudo in vitro	<p>Foi avaliado o efeito antiviral in vitro de compostos que foram relatados anteriormente como inibidores da replicação do coronavírus e compostos que estão atualmente sob avaliação em ensaios clínicos para pacientes com SARS-CoV-2.</p> <p>Relato do efeito antiviral de remdesivir, lopinavir, homorringtonina e emetina contra o vírus SARS-CoV-2 em células Vero E6 com a concentração efetiva estimada de 50% em 23,15 µM, 26,63 µM, 2,55 µM e 0,46 µM, respectivamente.</p> <p>A ribavirina ou favipiravir atualmente avaliados em ensaios clínicos não mostraram inibição a 100 µM.</p> <p>Foi observada sinergia entre remdesivir e emetina, e remdesivir a 6,25 µM em combinação com a emetina a 0,195 µM pode atingir 64. 9% de inibição no rendimento viral.</p> <p>Portanto, a terapia combinada pode ajudar a reduzir a concentração efetiva de compostos abaixo das concentrações plasmáticas terapêuticas e fornecer melhores benefícios clínicos.</p>	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251767/
	Arábia Saudita	Alotaibi et al., 2021	2B	Estudo retrospectivo, com 508 pacientes.	<p>Os pacientes foram classificados em três grupos por medicação. Os pacientes incluídos neste estudo foram 244 (55,8%) em FPV, 193 (44,2%) em HCQ e 71 (13,81%) em nenhuma medicação.</p> <p>Os pacientes que receberam FPV apresentaram maior idade e maior comorbidade.</p> <p>A maioria dos pacientes recebeu alta no dia 14 (n=303, 59,6%), 26 (36,6%) em nenhuma med, 154 (63,1%) em FPV e 123 (63,7%) em grupos HCQ com diferença significativa entre os grupos (P<0,0001).</p> <p>A taxa de mortalidade foi de 8,2% (n = 20) em FPV e 7,3% (n = 14) em grupos HCQ com diferença significativa entre os grupos (P = 0,048).</p> <p>Em relação à segurança do medicamento, 19,7% dos pacientes tratados com FPV vs 7,8% HCQ têm efeitos adversos com diferença significativa entre os grupos (P<0,0001). A maioria dos efeitos colaterais foram</p>	https://doi.org/10.2147/IJGM.S329881

					<p>aumento de ALT e AST. Enquanto isso, intervalo QT prolongado foi relatado apenas no grupo HCQ (2,6%).</p> <p>Portanto, o estudo concluiu que o FPV e o HCQ mostraram eficácia comparável na redução da mortalidade e das necessidades de oxigênio. O FPV provavelmente tem um perfil de segurança mais favorável em relação à toxicidade cardíaca.</p> <p>Os pacientes apresentaram menor mortalidade com favipiravir em relação ao HCQ (não atingindo significância estatística). Os autores não indicam os fatores por trás dos quais a terapia foi escolhida. É possível confundir por indicação e tempo.</p> <ul style="list-style-type: none">• risco de morte, 57,2% menor , RR 0,43, p = 0,05 , tratamento 244, controle 193, multivariado.	
--	--	--	--	--	---	--

Tailândia	Sawanpanyale rt et al., 2021	2B	Estudo retrospectivo, com 744 pacientes hospitalizados.	<p>Foi observado menor risco de um resultado ruim para o tratamento com favipiravir dentro de 4 dias do início dos sintomas.</p> <p>Tamanhos de amostra para o número de pacientes tratados dentro de 4 dias do início dos sintomas não são fornecidos.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, UTI, intubação ou oxigênio de alto fluxo, 68,0% menor , RR 0,32, p= 0,003 , dentro de 4 dias do início dos sintomas, RR aproximado com OR. 	https://journal.seameotropmednetwork.org/index.php/jtropmed/article/view/490
Cazaquistão	Kulzhanova et al., 2021	2B	Estudo retrospectivo, com 80 pacientes.	<p>Os resultados obtidos mostraram que o Favipiravir é um antiviral eficaz no tratamento para COVID-19 de gravidade moderada.</p> <p>Foi observado uma recuperação mais rápida e eliminação viral com o tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de nenhuma melhora, 88,0% menor , RR 0,12, p <0,001 , tratamento 3 de 40 (7,5%), controle 25 de 40 (62,5%), no meio do dia 7 de recuperação. risco de nenhuma melhora, 88,9% menor , RR 0,11, p = 0,12 , tratamento 0 de 40 (0,0%), controle 4 de 40 (10,0%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos, dia 14 . risco de nenhuma cura virológica, 50,0% menor , RR 0,50, p = 0,18, tratamento 6 de 40 (15,0%), controle 12 de 40 (30,0%). 	https://newjournal.ssmu.kz/upload/iblock/026/6_15_4_23_2021.pdf
Japão	Shinkai et al., 2021	1B	Ensaio Clínico randomizado, cego, controlado por placebo, com 156 pacientes.	<p>O tempo médio do endpoint primário foi de 11,9 dias no grupo do favipiravir e de 14,7 dias no grupo do placebo, com uma diferença significativa (p = 0,0136).</p> <p>Os pacientes tratados com favipiravir com fatores de risco conhecidos, como obesidade ou doenças coexistentes, proporcionaram melhores efeitos. Além disso, os pacientes com início precoce no grupo do favipiravir apresentaram maior razão de chances.</p> <p>Nenhuma morte foi documentada. Embora os eventos adversos no grupo do favipiravir tenham sido predominantemente transitórios, a incidência foi significativamente maior.</p> <p>Portanto, os resultados sugeriram que o favipiravir pode ser uma das opções para o tratamento da pneumonia COVID-19 moderada.</p> <ul style="list-style-type: none"> tempo para melhora, 37,1% menor , RR 0,63, p = 0,01 , tratamento 107, controle 49, ajustado, riscos proporcionais de Cox, tempo composto para melhora na temperatura, SpO2, achados de CT e 	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34453234/

				<p>recuperação para PCR-.</p> <ul style="list-style-type: none"> tempo para melhora, 58,5% menor , RR 0,41, p = 0,01 , tratamento 47, controle 13, ajustado, <5 dias desde o início da febre, riscos proporcionais de Cox, tempo composto para melhora na temperatura, SpO2, resultados de TC e recuperação para PCR-. 	
Arábia Saudita	Almoosa et al., 2021	2B	Estudo comparativo retrospectivo, com 226 pacientes com pneumonia grave por COVID-19	<p>Um total de 226 pacientes foram incluídos; 110 pacientes receberam favipiravir e 116 pacientes receberam tratamento padrão. Os pacientes que receberam favipiravir tiveram maior tempo de recuperação (14,2 ± 8,8 versus 12,8 ± 5,2, p = 0,17). Favipiravir foi associado a uma mortalidade melhorada no início do dia 14 (4 [3,6%] versus 11 [9,5%]), p = 0,008), mas foi associado a uma mortalidade maior no dia 28 (26 [23,6%] versus 11 [9,5%] , p = 0,02). A mortalidade geral foi maior no grupo de favipiravir versus o grupo de tratamento padrão, mas a diferença não foi estatisticamente significativa (33 [30,0%] versus 24 [20,7%], p = 0,10). risco de morte, 42,3% maior , RR 1,42, p = 0,10 , tratamento 33 de 110 (30,0%), controle 24 de 116 (20,7%), ajustado, OR convertido em RR, mortalidade geral, regressão logística binária multivariada.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de admissão na UTI, 90,0% maior , RR 1,90, p = 0,02 , tratamento 110, controle 116, ajustado, regressão logística binária multivariada, RR aproximado com OR. tempo de recuperação, 10,9% maior, tempo relativo 1,11, p = 0,17, tratamento 110, controle 116. 	doi: 10.1016 / j.jiph.2021.08.022
Irã	Aghajani et al., 2021	2B	Estudo de coorte, com 991 pacientes hospitalizados em estado grave.	<p>O estudo tinha como foco o uso de aspirina, mas também mostrando resultados para HCQ, remdesivir e favipiravir.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 26,1% menor, RR 0,74, p = 0,28, tratamento 40, controle 951, regressão proporcional de Cox univariada. 	doi: 10.1002 / jmv.27053
China	Zhao et al., 2021	2B	Ensaio Clínico multicêntrico, aberto e randomizado, com 55 pacientes.	<p>O grupo Favipiravir teve um tempo significativamente menor desde o início do tratamento do estudo até esfregaço nasofaríngeo negativo e expectoração do que o grupo controle (mediana de 17 vs. 26 dias); razão de risco 2,1 (IC 95% [1,1–4,0], p = 0,038).</p>	doi: 10.1016 / j.intimp.2021.107702

				<p>A proporção de eliminação do vírus no grupo do favipiravir foi maior do que no grupo controle (80,6% [29/36] vs. 52,6% [10/19], $p = 0,030$, respectivamente).</p> <p>A PCR diminuiu significativamente após o tratamento no grupo do favipiravir ($p=0,016$).</p> <p>Os eventos adversos foram geralmente leves e autolimitados.</p> <p>Portanto, o favipiravir foi seguro e superior ao controle na redução da duração da eliminação viral.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de nenhuma cura virológica, 59,0% menor , RR 0,41, $p = 0,06$, tratamento 7 de 36 (19,4%), controle 9 de 19 (47,4%). • tempo para viral-, 52,4% menor , tempo relativo 0,48, $p = 0,04$, tratamento 36, controle 19. 	
Japão	Favipiravir Observational Study Group et al., 2021	2B	Análise retrospectiva, com 10986 pacientes hospitalizados.	<p>Os eventos adversos comuns foram aumento do nível de ácido úrico e aumento das enzimas da função hepática.</p> <p>Os autores observam que a letalidade embrionária precoce e a teratogenicidade devido ao favipiravir foram observadas em modelos animais, que mulheres grávidas devem ser excluídas e que todos os pacientes e parceiros devem praticar contracepção eficaz.</p>	https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_favip_210419_eng.pdf
Japão	Fujii et al., 2021	2B	Estudo de corte retrospectivo, com 41 pacientes.	<p>Os dados de 41 pacientes foram usados para a avaliação da eficácia. Os dias desde o início da febre até a defervescência mostraram uma correlação positiva com a duração do início da febre até o início do tratamento com favipiravir ($r = 0,548$, $P < 0,001$).</p> <p>O valor de corte ideal foi a administração de favipiravir no dia 4.</p> <p>Os pacientes foram divididos em dois grupos com base no valor de corte ideal do início ao início do tratamento com favipiravir: grupo de tratamento precoce (dentro de 4 dias) e grupo de tratamento tardio (mais de 4 dias).</p> <p>Foi observado que o favipiravir deve ser usado para o tratamento, e iniciado o mais cedo possível.</p>	doi: 10.1016 / j.jiac.2021.04.013
Irã	Solaymani-Dodaran et al., 2021	2B	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado e aberto, em casos moderados a	<p>Foi observado que adicionar Favipiravir ao protocolo de tratamento não reduziu o número de admissões na UTI ou intubações ou mortalidade hospitalar em comparação com o regime de Lopinavir/Ritonavir. Também não encurtou o tempo para a recuperação clínica e o tempo de internação hospitalar.</p>	doi: 10.1016 / j.intimp.2021.107522

			graves de infecções por SARS-CoV-2, com 380 pacientes.	<p>Este ensaio se compara a outro tratamento - os resultados podem ser melhores quando comparados ao placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 19,2% maior , RR 1,19, p = 0,54 , tratamento 26 de 190 (13,7%), controle 21 de 183 (11,5%). risco de ventilação mecânica, 53,0% maior , RR 1,53, p = 0,15 , tratamento 27 de 190 (14,2%), controle 17 de 183 (9,3%). risco de admissão na UTI, 19,4% maior , RR 1,19, p = 0,56 , tratamento 31 de 190 (16,3%), controle 25 de 183 (13,7%). 	
Irã	Fateh et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo de centro único, com 324 pacientes hospitalizados.	<p>Foi observado o uso de Remdesivir, Favipiravir, Metilprednisolona, Dexametasona e Interferon β1a e suas combinações. Não houve grupo de controle neste estudo.</p> <p>A mortalidade e o período de hospitalização para pacientes com COVID-19 que estavam tomando Remdesivir, Favipiravir, Metilprednisolona, Dexametasona e Interferon β1a ou suas combinações são considerados e comparados neste estudo.</p> <p>Este estudo sugere que o uso de IFN-β1a, RDV e corticosteroides pode não ter um efeito significativo no HP ou na mortalidade dos pacientes com COVID-19 como se pensava antes.</p>	doi: 10.1101 / 2021.03.05.21251351
Turquia	Uçan et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 144 pacientes.	<p>Foi observado que o início precoce do FPV teve um impacto na negatividade da PCR e na progressão da doença.</p> <p>'Sem progressão' foi definida como a ausência de um novo achado no exame radiológico de controle e a ausência de deterioração clínica associada. Além disso, a diminuição da PCR foi maior no Grupo 1 do que no Grupo 3 (p <0,001). No entanto, descobrimos que o início precoce do tratamento com FPV não teve um efeito positivo no tempo estimado de sobrevivência.</p> <p>Portanto, de acordo com os resultados deste estudo retrospectivo, acredita-se que para melhores resultados clínicos, o tratamento com FPV deve ser iniciado imediatamente para aumentar os efeitos antivirais e melhorar os resultados clínicos.</p>	doi: 10.21203 / rs.3.rs-175340 / v1

Egito	Dabbous et al., 2021	2B	Ensaio clínico multicêntrico aberto randomizado e controlado, com 96 pacientes.	<p>O estudo foi realizado com 44 pacientes utilizando favipiravir e 48 pacientes com cloroquina, mostrando mortalidade, ventilação e tempo de hospitalização mais baixos não estatisticamente significantes com o favipiravir.</p> <p>Portanto, o Favipiravir é um medicamento promissor para COVID-19, pois diminui o tempo de internação e a necessidade de ventilação mecânica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 45,5% menor , RR 0,55, p = 0,12 , tratamento 1 de 44 (2,3%), controle 2 de 48 (4,2%). • risco de ventilação mecânica, 88,5% menor , RR 0,12, p = 1,00 , tratamento 0 de 44 (0,0%), controle 4 de 48 (8,3%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos. • tempo de internação, 16,4% menor , tempo relativo 0,84, p = 0,06, tratamento 44, controle 48. 	doi: 10.1007 / s00705-021-04956-9
Bósnia e Herzegovina	Karatas et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 180 pacientes hospitalizados.	<p>Foi observado mortalidade mais baixa quando o Favipiravir é administrado mais cedo.</p> <p>17 dos 101 pacientes (17%) que receberam tratamento com Favipiravir em ≤ 3 dias morreram, 30 dos 79 pacientes (38%) que receberam tratamento com Favipiravir em > 3 dias morreram (p: 0,002).</p> <p>33 de 47 pacientes (70%) que morreram tinham > 65 anos de idade.</p> <p>Apenas 5 dos 47 (11%) pacientes que morreram não tinham doença comórbida. 35 tinham duas ou mais doenças comórbidas.</p> <p>Portanto, pacientes com achados radiológicos indicando que COVID-19 será grave e achados laboratoriais nos primeiros 3 dias devem ser iniciados com uma dose eficaz de tratamento com Favipiravir sem esperar a piora clínica.</p>	doi: 10.21203 / rs.3.rs-142868 / v1
Japão	Doi et al., 2020	2B	Estudo prospectivo, randomizado, aberto e multicêntrico, com 89 pacientes.	<p>O ensaio clínico comparando favipiravir tardio e muito tardio (7 e 14 dias após o início da febre).</p> <p>A depuração viral não melhorou estatisticamente de forma significativa com o tratamento relativamente precoce.</p> <p>Houve uma redução no tempo até a diminuição da febre e uma melhora significativa da febre no dia seguinte ao início da terapia.</p> <p>Não houve progressão ou mortalidade.</p>	doi: 10.1128 / AAC.01897-20

				<p>Embora limitados pelo pequeno tamanho da amostra, os autores concluem que os resultados sugerem atividade antiviral do favipiravir nesta população de pacientes.</p> <p>Não houve grupo controle.</p> <p>Nem progressão da doença nem morte ocorreu em qualquer um dos pacientes em qualquer grupo de tratamento durante a participação de 28 dias.</p>	
Índia	Udwadia et al., 2020	2B	<p>Ensaio clínico de fase 3, randomizado, comparativo, aberto, multicêntrico, com 150 pacientes.</p>	<p>O tempo médio para a cessação da eliminação viral foi de 5 dias (IC 95%: 4 dias, 7 dias) versus 7 dias (IC 95%: 5 dias, 8 dias), $P = 0,129$, e o tempo médio para a cura clínica foi de 3 dias (IC 95%: 3 dias, 4 dias) versus 5 dias (IC 95%: 4 dias, 6 dias), $P = 0,030$, para favipiravir e controle, respectivamente.</p> <p>Os eventos adversos foram observados em 36% dos pacientes com favipiravir e 8% dos pacientes controle. Um paciente controle morreu devido ao agravamento da doença.</p> <p>Portanto, a melhora significativa no tempo de cura clínica sugere que o favipiravir pode ser benéfico no COVID-19 leve a moderado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • tempo de recuperação, 40,0% menor , tempo relativo 0,60, $p = 0,03$, tratamento 75, controle 75. • tempo para viral-, 29,0% menor , tempo relativo 0,71, $p = 0,13$, tratamento 75, controle 75. 	doi: 10.1016 / j.ijid.2020.11.142
Omã	Khamis et al., 2020	2B	<p>Ensaio clínico, aberto, controlado, randomizado, com 89 pacientes.</p>	<p>Não houve diferenças significativas nos biomarcadores inflamatórios na alta hospitalar entre os dois grupos; PCR ($p = 0,413$), ferritina ($p = 0,968$), LDH ($p = 0,259$) e IL-6 ($p = 0,410$).</p> <p>Também não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação ao tempo de permanência geral (7 vs 7 dias; $p = 0,948$), transferências para a UTI (18,2% vs 17,8%; $p = 0,960$), altas (65,9% vs 68,9%; $p = 0,764$) e mortalidade geral (11,4% vs 13,3%; $p = 0,778$).</p> <p>Portanto, não foram encontradas diferenças nos resultados clínicos entre favipiravir mais interferão beta-1b inalado e hidroxicloroquina em adultos hospitalizados com pneumonia COVID-19 moderada a grave.</p> <p>No estudo não tinha grupo controle.</p>	doi: 10.1016 / j.ijid.2020.11.008

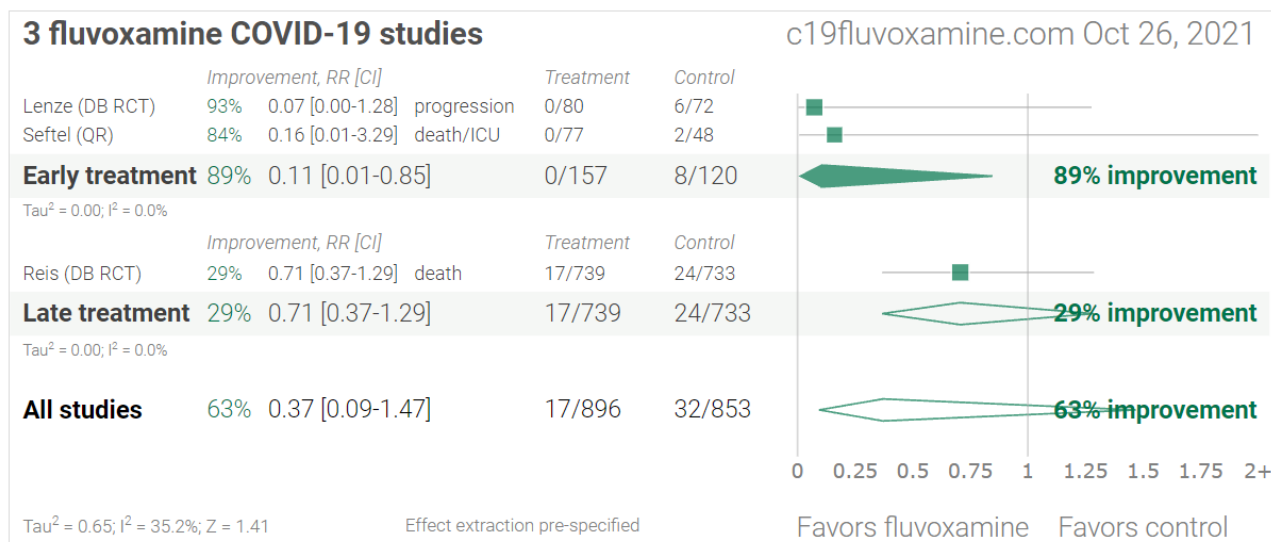
Rússia	Pushkar et al., 2020	2B	Ensaio clínico, multicêntrico, comparativo de Fase III, aberto, com 200 pacientes.	<p>Foram observadas melhorias na recuperação clínica e depuração viral com favipiravir.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de nenhuma melhora do estado clínico de 2+ OMS-OSCI em ~ 10 dias, 14,1% menor , RR 0,86, p = 0,06 , tratamento 73 de 100 (73,0%), controle 85 de 100 (85,0%). • tempo relativo até a melhora clínica, 33,3% menor , tempo relativo 0,67, p <0,001 , tratamento 100, controle 100. • risco de não redução da febre no dia 3, 45,2% menor , RR 0,55, p <0,001 , tratamento 40 de 100 (40,0%), controle 73 de 100 (73,0%). • tempo relativo até a resolução da febre, 20,0% menor , tempo relativo 0,80, p = 0,05 , tratamento 100, controle 100. • risco de não alta no dia 10, 69,7% menor , RR 0,30, p <0,001 , tratamento 10 de 100 (10,0%), controle 33 de 100 (33,0%). • risco de nenhuma recuperação completa no dia 10, 26,7% menor, RR 0,73, p <0,001 , tratamento 66 de 100 (66,0%), controle 90 de 100 (90,0%). • risco de nenhuma melhora na TC de pulmão, 33,3% menor , RR 0,67, p = 0,007 , tratamento 40 de 100 (40,0%), controle 60 de 100 (60,0%). • risco de nenhuma cura virológica, 90,5% menor , RR 0,10, p <0,001 , tratamento 2 de 100 (2,0%), controle 21 de 100 (21,0%). 	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04542694
Rússia	Ruzhentsova et al., 2020	2B	Ensaio clínico, multicêntrico, aberto, randomizado e controlado, em 168 pacientes ambulatoriais e hospitalizados com COVID-19 leve a moderado.	<p>No estudo 112 pacientes receberam favipiravir e 56 tratamento padrão (SOC), mostrando menor tempo para melhora clínica e depuração viral mais rápida com favipiravir.</p> <p>O tempo médio para melhora clínica foi de 6,0 dias no grupo do favipiravir e 10,0 dias no grupo SOC; a diferença média foi de 4 dias.</p> <p>A diferença estatisticamente significativa no tempo mediano para a depuração viral foi observada apenas na coorte de pacientes hospitalizados: 3 · 0 (IQR 3 · 0; 3 · 0) vs. 5 · 0 (IQR 4 · 5; 5 · 5), respectivamente (HR 2 · 11; IC 95% 1 · 04-4 · 31; p = 0 · 038). No entanto, a taxa de eliminação viral no Dia 5 no grupo do favipiravir foi significativamente maior em toda a população: 81,2% vs. 67,9% respectivamente (RR 1,22; 05% CI 1,00-1,48; p = 0,022).</p>	doi: 10.2139 / ssrn.3696907

				<p>A taxa de melhora clínica no Dia 7 no grupo do favipiravir foi 1,5 vezes maior em comparação com o SOC: 52,7% vs. 35,8% (RR 1.50; IC de 95% 1.02-2.22; $p = 0.020$).</p> <p>O favipiravir foi bem tolerado: a maioria dos eventos adversos foram leves. Quaisquer eventos adversos foram relatados em 74,1% dos pacientes no grupo do favipiravir vs. 60,0% no grupo SOC. Entre as reações adversas mais comuns estão hiperuricemia assintomática, elevação transitória de ALT e AST e distúrbios gastrointestinais (diarreia, náuseas, dor abdominal).</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de hospitalização, 6,0% menor, RR 0,94, $p = 0,49$, tratamento 3 de 112 (2,7%), controle 2 de 56 (3,6%), ajustado. • risco de ventilação mecânica, 150,0% maior, RR 2,50, $p = 1,00$, tratamento 1 de 112 (0,9%), controle 0 de 56 (0,0%), correção de continuidade devido a evento zero. • risco de admissão na UTI, 51,0% maior, RR 1,51, $p = 0,63$, tratamento 3 de 112 (2,7%), controle 1 de 56 (1,8%), ajustado. • razão de risco para o tempo até a melhora clínica, 38,7% menor, RR 0,61, $p = 0,007$, tratamento 112, controle 56. 	
China	Zhao et al., 2020	2B	Ensaio clínico, multicêntrico, 26 pacientes.	<p>Dos 26 pacientes, 14 foram designados aleatoriamente para o grupo da combinação (favipiravir/tocilizumabe), 7 foram designados para o grupo do favipiravir e 5 foram designados para o grupo do tocilizumab.</p> <p>A taxa de remissão de lesão pulmonar cumulativa no dia 14 foi significativamente maior no grupo da combinação em comparação com o grupo do favipiravir ($P = 0,019$, HR 2,66 IC 95% [1,08-6,53]). E também houve uma diferença significativa entre tocilizumab e favipiravir ($P = 0,034$, HR 3,16, IC 95% 0,62-16,10).</p> <p>Não houve diferença significativa entre o grupo da combinação e o grupo tocilizumab ($P = 0,575$, HR 1,28 IC 95% 0,39-4,23). A terapia combinada também pode aliviar significativamente os sintomas clínicos e ajudar a rotina do sangue a voltar ao normal.</p> <p>Não foram relatados eventos adversos graves.</p> <p>Portanto, Tocilizumabe combinado com ou sem favipiravir pode efetivamente melhorar a inflamação pulmonar de pacientes com COVID-19 e inibir a deterioração da doença.</p>	doi: 10.1016 / j.biopha.2020.110825

Rússia	Ivashchenko et al., 2020	2B	Ensaio clínico, multicêntrico, aberto, randomizado de fase II/III, com 60 pacientes.	<p>O AVIFAVIR permitiu a eliminação do vírus SARS-CoV-2 em 62,5% dos pacientes em 4 dias e foi seguro e bem tolerado.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de nenhuma cura virológica, 46,4% menor , RR 0,54, p = 0,03, tratamento 15 de 40 (37,5%), controle 14 de 20 (70,0%), meio dia 5 de recuperação. risco de nenhuma cura virológica, 62,5% menor , RR 0,37, p = 0,21, tratamento 3 de 40 (7,5%), controle 4 de 20 (20,0%), dia 10. risco de não alta e OSC OMS > 2, 66,7% maior , RR 1,67, p = 0,51, tratamento 10 de 40 (25,0%), controle 3 de 20 (15,0%). risco de hospitalização, 300,0% maior , RR 4,00, p = 0,55 , tratamento 2 de 40 (5,0%), controle 0 de 20 (0,0%), correção de continuidade devido a evento zero, 1600 / 600mg. 	Doi: 10.1093 / cid / ctaa1176
China	Cai et al., 2020	3B	Estudo de Controle Aberto, com 70 pacientes.	<p>Foi avaliado os efeitos de favipiravir (FPV) versus lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV) para o tratamento de COVID-19. Foram observadas melhorias significativas na TC de tórax e depuração viral mais rápida com FPV.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de nenhuma melhora no CT, 68,7% menor , RR 0,31, p = 0,04, tratamento 35, controle 45, multivariado, RR aproximado com OR. risco de nenhuma cura virológica, 70,9% menor , RR 0,29, p = 0,03, tratamento 35, controle 45, multivariado. 	doi: 10.1016 / j.eng.2020.03.007

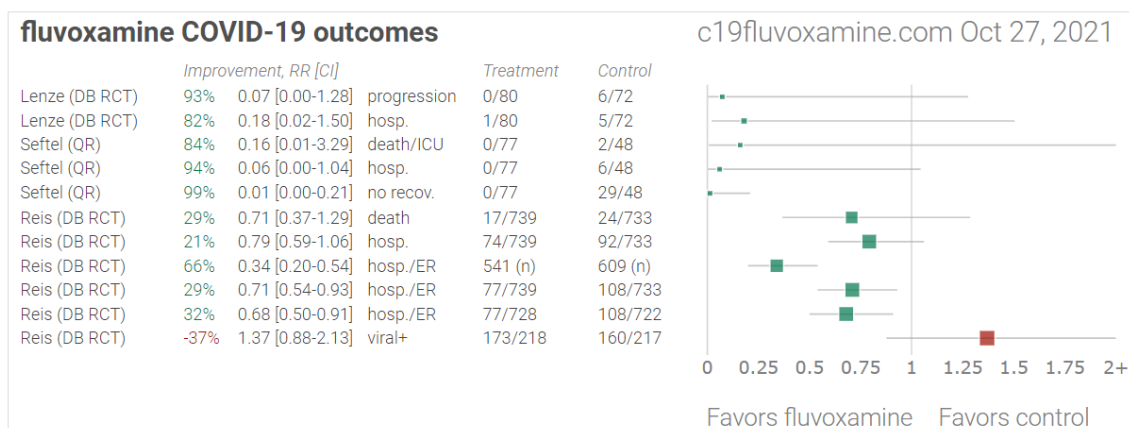
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA FLUVOXAMINA

Figura 15 - Gráfico em floresta (do inglês: forest plot) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para fluvoxamina, incluindo 3 estudos usados no Study-c19. Ensaio clínico com valores de redução de risco (RR < 1) são favoráveis ao tratamento.



Fonte: <https://c19early.com/>

Figura 16 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para fluvoxamina, com ênfase nos desfechos.



Fonte: <https://c19early.com/>

Antidepressivos/ Fluvoxamina/ Fluoxetina	País	Autor	Tipo de Estudo e Nível de Evidência	Metodologia	Resultados	Referência / Link
	USA	Rauchman et al., 2021	2B	Estudo observacional retrospectivo, com 9043 pacientes	Os autores observam que SSRIs específicos, como a fluvoxamina, podem ser eficazes, e que a fluvoxamina é um agonista do receptor sigma-1 (S1R) e tem a afinidade de ligação mais forte a S1R de todos os SSRIs. <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 2,0% menor, RR 0,98, p = 0,83. 	doi: 10.1101 / 2021.10.25.21265218
	Japão	Hashimoto et al., 2020	5	Revisão Bibliográfica	As vantagens da fluvoxamina são perfis de segurança favoráveis, ampla disponibilidade, custo muito baixo, administração oral e uso em crianças e adolescentes. Se a fluvoxamina for usada em indivíduos com COVID-19 o mais rápido possível após a confirmação da infecção por SARS-CoV-2, a deterioração clínica pode ser evitada.	doi: 10.1007 / s00406-021-01326-z
	Brasil	Reis et al., 2021	1B	Ensaio Clínico Randomizado, duplo cego, controlado por placebo, com 1497 participantes.	O estudo mostrou hospitalização significativamente menor / visitas prolongadas ao pronto-socorro com tratamento, análise por protocolo RR 0,34 [0,20-0,54]; Análise ITT RR 0,71 [0,54-0,93]. <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 29,3% menor , RR 0,71, p = 0,26 , tratamento 17 de 739 (2,3%), controle 24 de 733 (3,3%), OR convertido em RR. risco de hospitalização, 20,7% menor , RR 0,79, p = 0,17 , tratamento 74 de 739 (10,0%), controle 92 de 733 (12,6%), OR convertido para RR. observação estendida de ER ou hospitalização, 66,0% menor , RR 0,34, p <0,001 , tratamento 541, controle 609, por protocolo. observação estendida de ER ou hospitalização, 29,0% menor , RR 0,71, p = 0,01 , tratamento 77 de 739 (10,4%), controle 108 de 733 (14,7%), ITT. observação estendida de ER ou hospitalização, 32,0% menor , RR 0,68, p = 0,01 , tratamento 77 de 728 (10,6%), controle 108 de 722 (15,0%), mITT. O tratamento com fluvoxamina (100 mg duas vezes ao dia por 10 dias) entre pacientes ambulatoriais de alto risco com diagnóstico precoce de	https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(21)00448-4/fulltext

					COVID-19 reduziu a necessidade de hospitalização definida como retenção em um ambiente de emergência COVID-19 ou transferência para um hospital terciário.	
Hungria	Németh et al., 2021	3B	Estudo de caso-controlado retrospectivo, com 269 pacientes hospitalizados		Dos 269 participantes, 205 (76,2%) sobreviveram e 64 (23,8%) morreram entre os dias 2 e 28 após a internação. O uso de fluoxetina foi associado a uma diminuição do risco de mortalidade (OR [IC 95%] 0,242 [0,111–0,525], $p < 0,0001$) em comparação com o grupo sem fluoxetina. A fluoxetina pode ser um tratamento potente para a pneumonia por COVID-19.	doi: 10.2139 / ssrn.3896539
França	Hoertel et al., 2021	5	Revisão Bibliográfica		A fluoxetina e a fluvoxamina, que apresentam alto efeito de inibição in vitro no ácido sphingomyelinase (ASM), mostraram potenciais efeitos positivos em doses usuais de antidepressivos e são fáceis de usar, incluindo altas margens de segurança, boa tolerabilidade, ampla disponibilidade e baixo custo, devem ser considerados tratamentos convincentes para priorizar para ensaios de fase 3 contra COVID-19.	doi:10.1038/s41380-021-01254-3
USA	Sukhatme et al., 2021	5	Revisão Bibliográfica		Revisão dos mecanismos de ação da fluvoxamina e outros SSRIs que poderiam ser benéficos para o tratamento com COVID-19, incluindo menor agregação plaquetária, diminuição da desgranulação dos mastócitos, interferência com o tráfego viral endolisossômico, regulação da inflamação induzida pela enzima 1 α que requer inositol e aumento dos níveis de melatonina.	Doi: 10.3389 / fphar.2021.652688
Bélgica	Darquennes et al., 2020	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 350 pacientes hospitalizados		Foi utilizado modelos de regressão logística univariada e multivariada para explorar os fatores de risco associados à mortalidade intra-hospitalar. Foram incluídos 350 pacientes (205 homens, 145 mulheres) com idade média de 63,24 anos. Setenta e dois pacientes morreram no hospital e 278 receberam alta. O tratamento crônico com amlodipina pode estar significativamente associado à baixa mortalidade de pacientes internados com COVID-19. <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 41,3% menor , RR 0,59, $p = 0,06$, tratamento 93, controle 257, OR convertido para RR, regressão logística 	doi: 10.3390 / ph14030226

					multivariável, prevalência de controle aproximada da prevalência geral.	
USA	Seftel et al., 2021	2B	Estudo prospectivo quase randomizado, com 125 pacientes ambulatoriais	<p>Foi observado menor mortalidade / admissão na UTI (0 de 77 vs. 2 de 48), menor hospitalização (0 de 77 vs. 6 de 48) e mais rápida recuperação em pacientes do grupo tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte / UTI combinado, 83,9% menor , RR 0,16, p = 0,15, tratamento 0 de 77 (0,0%), controle 2 de 48 (4,2%), risco relativo não é 0 devido à correção de continuidade devido a zero eventos. risco de hospitalização, 94,0% menor , RR 0,06, p = 0,003 , tratamento 0 de 77 (0,0%), controle 6 de 48 (12,5%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos. risco de nenhuma recuperação, 98,7% menor , RR 0,01, p <0,001, tratamento 0 de 77 (0,0%), controle 29 de 48 (60,4%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos. 	doi: 10.1093 / ofid / ofab050	
USA	Lenze et al., 2020	1B	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com 152 pacientes ambulatoriais	<p>Neste estudo preliminar de pacientes ambulatoriais adultos com COVID-19, os pacientes tratados com fluvoxamina, em comparação com o placebo, tiveram uma probabilidade menor de deterioração clínica ao longo de 15 dias.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de progressão da doença, 92,7% menor, RR 0,07, p = 0,009, tratamento 0 de 80 (0,0%), controle 6 de 72 (8,3%), risco relativo não é 0 devido à correção de continuidade devido a zero eventos, deterioração clínica mais de 15 dias. risco de hospitalização, 82,0% menor, RR 0,18, p = 0,009, tratamento 1 de 80 (1,2%), controle 5 de 72 (6,9%). 	doi: 10.1001 / jama.2020.22760	
França	Hoertel et al., 2020	2B	Estudo observacional Retrospectivo, com 7.230 pacientes hospitalizados	<p>De 7.230 adultos hospitalizados por COVID-19, 345 pacientes (4,8%) receberam um antidepressivo dentro de 48 horas da admissão hospitalar.. Foi observado uma associação significativa entre o uso de antidepressivos e redução do risco de intubação ou morte (HR, 0,56; IC de 95%, 0,43-0,73,p <0,001). Essa associação permaneceu significativa em análises de sensibilidade múltiplas. Análises exploratórias sugerem que essa associação também foi significativa para antidepressivos ISRS e não ISRS</p>	doi: 10.1038 / s41380-021-01021-4	

					<p>e para fluoxetina, paroxetina, escitalopram, venlafaxina e mirtazapina (todos $p < 0,05$). Portanto, o uso de antidepressivos pode estar associado a um menor risco de morte ou intubação em pacientes hospitalizados por COVID-19.</p>	
--	--	--	--	--	--	--

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA HIDROXICLOROQUINA COM E SEM AZITROMICINA

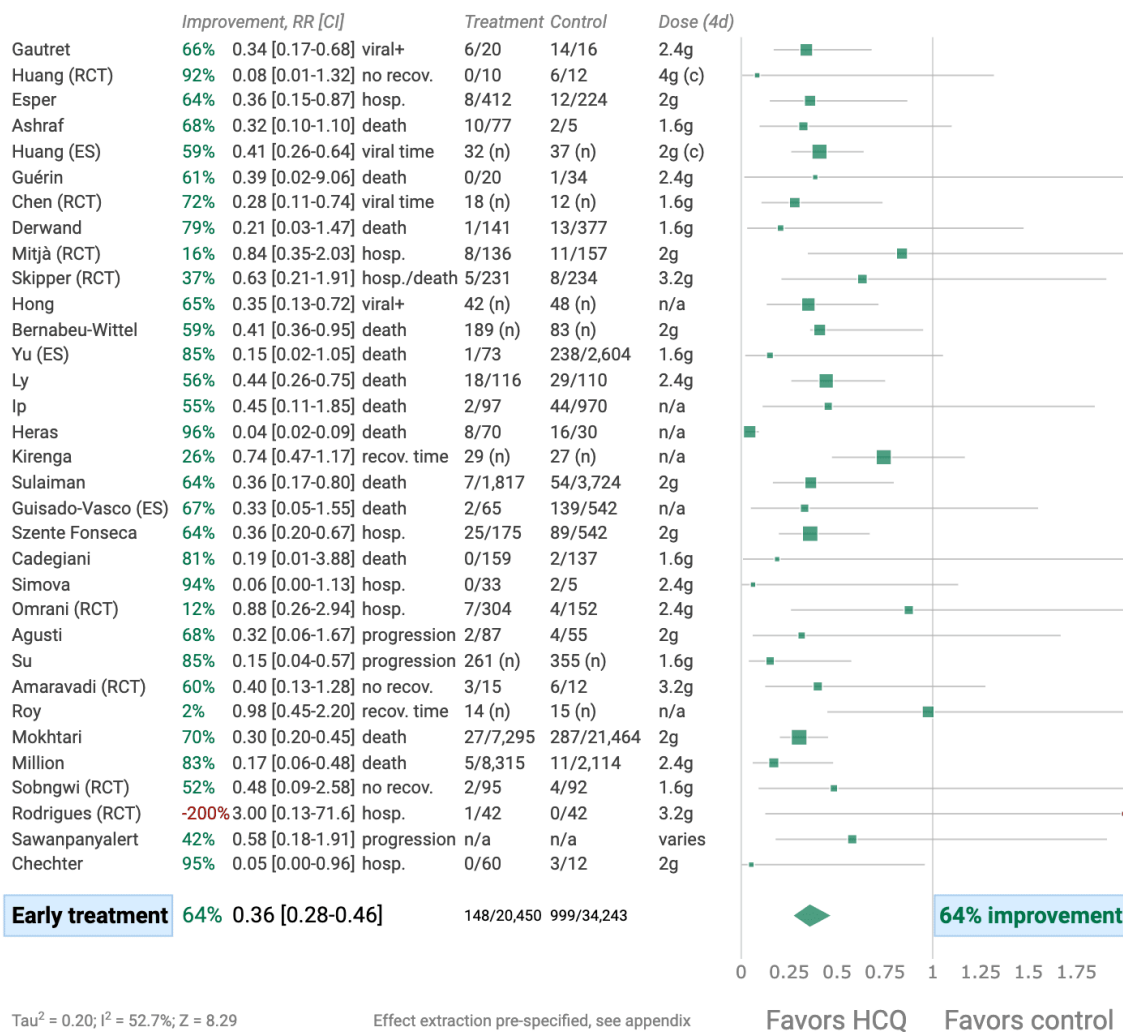
Resultados da Meta-análise

- 97% dos 33 estudos de tratamento inicial relatam um efeito positivo (14 estatisticamente significativos de forma isolada).
- A metanálise usando o desfecho mais sério relatado, mostra uma melhora de 64% [54-72%] para os 33 estudos iniciais de tratamento. Os resultados são semelhantes após análise de sensibilidade baseada em exclusão e após restrição a estudos revisados por pares. Restringir aos 8 ECRs mostra uma melhora de 46% [16-65%] , e restringir aos 13 resultados de mortalidade mostra uma mortalidade 75% [60-84%] mais baixa.
- O tratamento tardio tem menos sucesso, com apenas 68% dos 201 estudos relatando um efeito positivo. O tratamento em estágios muito avançados não é eficaz e pode ser prejudicial, especialmente quando se usa dosagens excessivas.
- 83% dos ensaios clínicos randomizados para tratamento precoce, PrEP ou PEP relatam efeitos positivos, a probabilidade de isso acontecer para um tratamento ineficaz é 0,0038.
- Há evidências de viés para a publicação de resultados negativos. 76% dos estudos prospectivos relatam efeitos positivos, em comparação com 72% dos estudos retrospectivos. Estudos da América do Norte têm 2,8 vezes mais probabilidade de relatar resultados negativos do que estudos do resto do mundo combinados, $p=0,0000000277$. A probabilidade de um tratamento ineficaz gerar resultados tão positivos quanto os 298 estudos é estimada em 1 em 1 quatrilhão.
- As metanálises negativas da hidroxicloroquina geralmente escolhem um subconjunto de ensaios, com foco no tratamento tardio, especialmente ensaios com tratamento muito tardio e dosagens excessivas.

Figura 17 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para hidroxicloroquina, incluindo 33 estudos (início precoce) usados no Study-c19. Ensaios clínicos com valores de redução de risco ($RR < 1$) são favoráveis ao tratamento.

All 33 hydroxychloroquine COVID-19 early treatment studies

hcqmeta.com Nov 22, 2021



Fonte: <https://c19adoption.com/>

HIDROXICLOROQUINA / CLOROQUINA AZITROMICICINA	País	Autor	Tipo de Estudo e Nível de Evidência	Metodologia	Resultados	Referência / Link
	USA	Ou et al., 2020	5	Revisão Bibliográfica	<p>A hidroxiclороquina, usada para tratar a malária e algumas doenças autoimunes, inibe potentemente a infecção viral do coronavírus SARS (SARS-CoV-1) e SARS-CoV-2 em estudos de cultura de células. Este composto é conhecido por interferir com a acidificação endossomal necessária à atividade proteolítica das catepsinas. Após a ligação ao receptor e endocitose, a catepsina L pode clivar as proteínas SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2 spike (S), ativando assim a fusão da membrana para a entrada na célula. A protease associada à membrana plasmática TMPRSS2 pode clivar de forma semelhante essas proteínas S e ativar a entrada viral na superfície celular.</p> <p>Aqui, mostra-se que o processo de entrada do SARS-CoV-2 é mais dependente do que o do SARS-CoV-1 da expressão de TMPRSS2. Esta diferença pode ser revertida quando o local de clivagem da furina da proteína SARS-CoV-2 S é ablacionado ou quando é introduzido na proteína SARS-CoV-1 S. Também é mostrado que a hidroxiclороquina bloqueia com eficiência a entrada viral mediada pela catepsina L, mas não por TMPRSS2, e que uma combinação de hidroxiclороquina e um inibidor de TMPRSS2 clinicamente testado previne a infecção por SARS-CoV-2 de forma mais potente do que qualquer uma das drogas sozinha.</p>	https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.pat.1009212
	Índia	Singh et al., 2020	3A	Revisão Narrativa/Sistemática	<p>Dois estudos em humanos foram conduzidos com ambas as drogas (cloroquina e hidroxiclороquina) no COVID-19 e mostraram melhora significativa em alguns parâmetros em pacientes com COVID-19. Portanto, considerando o risco mínimo no uso, uma longa experiência de uso em outras doenças, custo-benefício e fácil disponibilidade em toda a Índia, foi proposto que ambos os medicamentos são dignos de um ensaio clínico rápido para tratamento e podem ser cuidadosamente considerados para uso clínico como drogas experimentais.</p>	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247211/

					Uma vez que o HCQ foi aprovado para o tratamento de diabetes na Índia, deve ser mais pesquisado em diabetes e COVID-19, um subgrupo em que foi demonstrada mortalidade significativa.	
USA	Lapado et al., 2020	1A	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados.	Cinco ensaios clínicos randomizados controlados envolvendo 5.577 pacientes foram incluídos. HCQ foi associado a uma redução de 24% na infecção, hospitalização ou morte por COVID-19, $P = 0,025$ (RR, 0,76 [IC de 95%, 0,59 a 0,97]). Nenhum evento cardíaco adverso sério foi relatado. Os efeitos colaterais mais comuns foram gastrointestinais. Portanto, o uso de hidroxiclороquina em pacientes ambulatoriais reduz a incidência do desfecho composto de infecção, hospitalização e morte por COVID-19.	https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.30.20204693v1	
USA	Prodromos e Rumschlag, 2020	2A	Revisão Sistemática	Este estudo incluiu pré-impressões e relatórios preliminares sobre estudos COVID-19 maiores. Foi examinado os estudos quanto à eficácia, tempo de administração e segurança. A HCQ demonstrou ser consistentemente eficaz contra o COVID-19 quando administrado no início do ambiente ambulatorial. Também foi considerado eficaz em geral em estudos com pacientes internados. Nenhum estudo imparcial encontrou resultados piores com o uso de HCQ. Nenhuma mortalidade ou eventos adversos de segurança graves foram encontrados.	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2052297520301281	
Brasil	Chechter et al., 2021	2B	Ensaio clínico não randomizado, controlado aberto, com 187 pacientes.	Foi realizada intervenção medicamentosa no grupo 3, cujo protocolo foi seguido conforme sugerido pelo consenso da International Pulmonology Society para adultos com sintomas moderados: primeiro dia (fase de ataque) sulfato de hidroxiclороquina 400 mg 12/12h; segundo ao quinto dia (fase de manutenção) 200 mg (meio comprimido) 12/12 horas. O medicamento foi associado à azitromicina 500mg uma vez ao dia durante cinco dias. Para crianças com sintomas moderados foram utilizados: sulfato de hidroxiclороquina 6,5 mg / kg / dose a cada 12 horas no primeiro dia e 3.25 mg / kg / dose a cada 12 horas do dia 2 ao 5. A resposta terapêutica foi telemonitorada.	doi: 10.1101 / 2021.11.05.21265569	

				<p>Os pacientes do grupo 4 foram orientados diretamente a procurar atendimento hospitalar.</p> <p>Durante o uso dos medicamentos, os pacientes foram telemonitorados diariamente.</p> <p>187 pacientes foram atendidos com idade média de 37,6 anos.</p> <p>De todos os pacientes que procuraram o serviço de telemedicina no centro, 23% eram assintomáticos, apesar do contato com pessoas com provável diagnóstico de COVID-19; 29,4% relataram sintomas leves, 43,9% sintomas moderados e 3,7% sintomas graves.</p> <p>Foi possível observar que os pacientes tratados seus sintomas de COVID-19 (grupo 3) com hidroxiclороquina e azitromicina por cinco dias, apresentaram melhora estatisticamente melhor dos sintomas quando comparados aos que não seguiram o protocolo ($p = 0,039$).</p> <p>Três pacientes foram hospitalizados e receberam alta após a recuperação. Portanto, pacientes com COVID-19 que tiveram assistência à saúde por telemedicina iniciada em estágios iniciais da doença apresentaram resposta clínica satisfatória, reduzindo a necessidade de consultas presenciais e internações. Os resultados indicam que o uso da telemedicina com protocolos de diagnóstico e tratamento medicamentoso é uma estratégia segura e eficaz para reduzir a sobrecarga dos serviços de saúde e a exposição dos profissionais de saúde e da população em geral a pacientes infectados em situação de pandemia.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de hospitalização, 94,7% menor, RR 0,05, $p = 0,004$, tratamento 0 de 60 (0,0%), controle 3 de 12 (25,0%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos. 	
Tailândia	Sawanpany alert et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 744 pacientes	<p>A idade mediana dos sujeitos do estudo era 37 anos.</p> <p>A análise de subgrupo revelou que a admissão hospitalar dentro de 4 dias do início dos sintomas foi significativamente associada a um menor risco de um desfecho ruim apenas entre os pacientes que receberam tratamento que incluiu favipiravir (odds ratio (cOR): 0,320, IC 95%: 0,152-0,662, $p = 0,003$), mas não entre aqueles que receberam um inibidor da protease potenciado com ritonavir (lopinavir ou darunavir) ou hidroxiclороquina (ou cloroquina) sem favipiravir (cOR: 0,58, 95% CI: 0,18-1,91, $p = 0,372$).</p> <ul style="list-style-type: none"> o tratamento precoce com CQ / HCQ e lopinavir / ritonavir ou 	https://journal.seameotropmednetwork.org/index.php/jtropmed/article/view/490

					<p>darunavir / ritonavir também apresentou menor risco, mas sem significância estatística. Tamanhos de amostra para o número de pacientes tratados dentro de 4 dias do início dos sintomas não são fornecidos.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, UTI, intubação ou oxigênio de alto fluxo, 42,0% menor , RR 0,58, p = 0,37 , dentro de 4 dias do início dos sintomas, RR aproximado com OR. 	
Brasil	Rodrigues et al., 2021	2BB	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 84 pacientes	<p>As análises estatísticas foram realizadas com base na intenção de tratar (N = 84) e por protocolo (PP) (N = 70). Na análise PP, os grupos de tratamento (N = 36) e placebo (N = 34) exibiram características demográficas semelhantes. No IC de 95%, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nas taxas de eliminação viral em 9 dias após a inscrição (P = 0,26). Portanto, o tratamento precoce com hidroxicloroquina mais azitromicina de COVID-19 leve em ambiente ambulatorial, sendo que eram 84 pacientes de baixo risco, 42 tratados com HCQ / AZ, não teve diferenças significativas. Houve apenas uma hospitalização no braço de tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de hospitalização, 200,0% maior , RR 3,00, p = 1,00 , tratamento 1 de 42 (2,4%), controle 0 de 42 (0,0%), correção de continuidade devido a evento zero. risco de nenhuma cura virológica, 14,4% menor , RR 0,86, p = 0,15 , tratamento 29 de 36 (80,6%), controle 32 de 34 (94,1%), PP, dia 3. risco de nenhuma cura virológica, 13,1% menor , RR 0,87, p = 0,45 , tratamento 23 de 36 (63,9%), controle 25 de 34 (73,5%), PP, dia 6. risco de nenhuma cura virológica, 23,3% menor , RR 0,77, p = 0,47 , tratamento 13 de 36 (36,1%), controle 16 de 34 (47,1%), PP, dia 9. risco de nenhuma cura virológica, 3,1% menor , RR 0,97, p = 1,00 , tratamento 31 de 42 (73,8%), controle 32 de 42 (76,2%), ITT, dia 3. risco de nenhuma cura virológica, nenhuma mudança , RR 1,00, p = 1,00 , tratamento 25 de 42 (59,5%), controle 25 de 42 	doi: 10.1016 / j.ijantimicag.2021.106428	

					<p>(59,5%), ITT, dia 6.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de nenhuma cura virológica, 6,2% menor , RR 0,94, p = 1,00 , tratamento 15 de 42 (35,7%), controle 16 de 42 (38,1%), ITT, dia 9. tempo para viral-, 8,8% menor , tempo relativo 0,91, p = 0,26 , tratamento 36, controle 34, PP. tempo para viral-, 1,4% menor , tempo relativo 0,99, p = 0,85 , tratamento 42, controle 42, ITT. 	
	Camarões	Sobngwi et al., 2021	2B	<p>Ensaio clínico randomizado aberto, com 291 pacientes</p>	<p>Os autores analisaram a doxiciclina como sendo uma alternativa segura à Hidroxicloroquina + Azitromicina para prevenir a piora clínica e hospitalização em pacientes com COVID-19 leve, dos 194 pacientes de baixo risco leves / assintomáticos em Camarões, 97 tratados com HCQ + AZ e 97 tratados com doxiciclina, mostraram 2,1% de pacientes sintomáticos no dia 10 com HCQ + AZ, contra 4,3% com doxiciclina, mas sem significância estatística. Havia apenas 6 pacientes com sintomas no dia 10.</p> <p>Não houve mortalidade ou hospitalização, e nenhum evento adverso importante.</p> <p>Portanto, a doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia por 7 dias é tão eficaz e segura quanto a hidroxicloroquina-azitromicina, para prevenir o agravamento clínico de COVID-19 leve sintomático ou assintomático e alcançar supressão virológica.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de nenhuma recuperação, 51,6% menor , RR 0,48, p = 0,44 , tratamento 2 de 95 (2,1%), controle 4 de 92 (4,3%), dia 10. risco de nenhuma recuperação, 3,2% menor , RR 0,97, p = 1,00 , tratamento 18 de 95 (18,9%), controle 18 de 92 (19,6%), dia 3. risco de nenhuma cura virológica, 3,2% menor , RR 0,97, p = 0,88 , tratamento 32 de 95 (33,7%), controle 32 de 92 (34,8%), dia 10. 	doi: 10.1101 / 2021.07.25.21260838

	França	Million et al.,2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo monocêntrico, com 10.429 pacientes	<p>Entre 10.429 pacientes (idade mediana, 45 anos; 5597 [53,7%] mulheres), 16 morreram (0,15%).</p> <p>A taxa de mortalidade por infecção foi de 0,06% entre os 8.315 pacientes tratados com HCQ + AZ.</p> <p>Nenhuma morte ocorreu entre os 8.414 pacientes com menos de 60 anos.</p> <p>O tratamento com HCQ + AZ foi associado a um menor risco de morte, independentemente da idade, sexo e período epidêmico.</p> <p>O tratamento ambulatorial precoce de COVID-19 com HCQ + AZ como padrão de tratamento está associado a mortalidade muito baixa, e o HCQ + AZ melhora a sobrevida de COVID-19 em comparação com outros regimes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 83,0% menor , RR 0,17, p <0,001 , tratamento 5 de 8.315 (0,1%), controle 11 de 2.114 (0,5%), ajustado. • risco de admissão na UTI, 44,0% menor , RR 0,56, p = 0,18 , tratamento 17 de 8.315 (0,2%), controle 7 de 2.114 (0,3%), ajustado. • risco de hospitalização, 4,0% menor , RR 0,96, p = 0,77 , tratamento 214 de 8.315 (2,6%), controle 64 de 2.114 (3,0%), ajustado. 	doi: 10.31083 / j.rcm2203116
	Irã	Mokhtari et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo.	<p>Um total de 7.295 (25,37%) pacientes que apresentaram COVID-19 leve dentro de 3-7 dias do início dos sintomas receberam HCQ (400 mg duas vezes ao dia no dia 1 seguido de 200 mg duas vezes ao dia pelos próximos quatro dias e foram seguidos por 14 dias).</p> <p>As hospitalizações ou óbitos relacionados ao COVID-19 ocorreram em 523 (7,17%) e 27 (0,37%), respectivamente, em receptores de HCQ e 2.382 (11,10%) e 287 (1,34%), respectivamente, em não receptores.</p> <p>A chance de hospitalização ou morte foi reduzida em 38% (odds ratio [OR] = 0,62; intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,56–0,68, p = <0,001) e 73% (OR = 0,27; IC 95%: 0,18 –0,41, p = <0,001) em destinatários e não destinatários do HCQ. Esses efeitos foram mantidos após o ajuste para idade, comorbidades e modalidade de diagnóstico.</p> <p>Não foram relatadas reações adversas medicamentosas graves relacionadas ao HCQ.</p> <p>Portanto, nesta grande coorte nacional de pacientes ambulatoriais de adultos com doença COVID-19 leve que receberam HCQ no início do curso</p>	doi: 10.1016 / j.intimp.2021.107636

				<p>da doença, as chances de hospitalização ou morte foram reduzidas significativamente, independentemente da idade ou comorbidades.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 69,7% menor , RR 0,30, p <0,001 , tratamento 27 de 7.295 (0,4%), controle 287 de 21.464 (1,3%), ajustado, OR convertido em RR. risco de hospitalização, 35,3% menor , RR 0,65, p <0,001 , tratamento 523 de 7.295 (7,2%), controle 2.382 de 21.464 (11,1%), ajustado, OR convertido em RR. 	
Índia	Roy et al., 2021	2C	Estudo retrospectivo, do banco de dados de 56 pacientes.	<p>Análise retrospectiva do banco de dados de 56 pacientes COVID-19 leves, todos tratados com vitamina C, vitamina D e zinco, comparando ivermectina + doxiciclina (n = 14), AZ (n = 13), HCQ (n = 14) e SOC (n = 15), descobrindo que todos os grupos se recuperaram rapidamente, e não houve diferença significativa entre os grupos.</p> <ul style="list-style-type: none"> tempo relativo para resposta clínica de bem-estar, 2,4% menor , tempo relativo 0,98, p = 0,96 , tratamento 14, controle 15. 	doi: 10.1101 / 2021.03.08.21252883
USA	Amaravadi et al., 2021	2B	Ensaio clínico randomizado duplo cego controlado, com 34 pacientes	<p>Dose: Hidroxicloroquina 400 mg por duas vezes ao dia (n = 17) ou placebo correspondente (n = 17), tomado por via oral por até 14 dias.</p> <p>A primeira análise provisória de um ensaio clínico randomizado conduzido remotamente, de 34 pacientes encerrado precocemente para tratamento ambulatorial mostrando recuperação mais rápida com o tratamento (não estatisticamente significativo).</p> <p>Todos os pacientes se recuperaram (3 pacientes de controle se recuperaram após a passagem para o braço de tratamento).</p> <p>Não houve mortalidade e apenas uma hospitalização no dia 0 antes do tratamento.</p> <p>Não houve eventos adversos graves.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de não atingir a pontuação mais baixa de sintomas no dia 7 no meio da recuperação, 60,0% menor , RR 0,40, p = 0,13 , tratamento 3 de 15 (20,0%), controle 6 de 12 (50,0%). tempo relativo até a primeira ocorrência do menor escore de sintomas, 42,9% menor , tempo relativo 0,57, p = 0,21 , tratamento 15, controle 12. tempo relativo para liberação da quarentena, 27,3% menor , tempo relativo 0,73, p = 0,28 , tratamento 16, controle 13. 	doi: 10.1101 / 2021.02.22.21252228

	China	Su et al., 2020	2B	Estudo de coorte retrospectivo com 616 pacientes	<p>Um total de 616 pacientes, incluindo 50 (8,11%) pacientes graves e 18 (2,92%) pacientes críticos, foram incluídos neste estudo de coorte retrospectivo.</p> <p>O uso precoce de hidroxiquina foi um fator protetor associado ao agravamento da doença (IC 95%: 0,040-0,575, $p = 0,006$).</p> <p>A melhora clínica em 20 dias foi significativamente diferente entre os pacientes com hidroxiquina usada precocemente e aqueles com hidroxiquina não usada ($p = 0,016$, IC 95%: 1,052-1,647).</p> <p>O tempo médio para melhora clínica foi de 6 dias no grupo inicial com hidroxiquina, em comparação com 9 dias no grupo sem hidroxiquina e 8 dias no grupo sem hidroxiquina ($p < 0,001$).</p> <p>A hidroxiquina usada precocemente foi associada à conversão de PCR mais precoce em esfregaços de garganta (HR = 1,558, $p = 0,001$) e esfregaços de fezes (HR = 1,400, $p = 0,028$).</p> <p>O uso de hidroxiquina em estágio inicial é uma estratégia terapêutica potencial para o tratamento de pacientes antes que ocorram complicações respiratórias graves irreversíveis.</p> <p>O uso precoce de hidroxiquina diminuiu o tempo de melhora e a duração da detecção de COVID-19 em esfregaços de garganta e fezes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de progressão da doença, 84,9% menor, RR 0,15, $p = 0,006$, tratamento 261, controle 355, ajustado, regressão logística binária. • tempo de melhora, 24,0% menor, tempo relativo 0,76, $p = 0,02$, tratamento 261, controle 355, ajustado, regressão de riscos proporcionais de Cox. 	doi:10.5582/bst.2020.03340

	Espanha	Agusti et al., 2020	2B	Estudo prospectivo não randomizado, com 142 pacientes	<p>No geral, 142 pacientes foram incluídos: 87 no grupo de tratamento e 55 no grupo de controle.</p> <p>A mediana de idade foi de 37 anos e 75% eram mulheres, com poucas comorbidades.</p> <p>Não houve diferenças significativas no tempo para conversão negativa de PCR entre os dois grupos.</p> <p>A única diferença significativa na probabilidade de conversão negativa de PCR foi observada no dia 21 (18,7%, IC 95% 2,0-35,4).</p> <p>A diminuição da carga viral da SARS-CoV-2 durante o acompanhamento foi semelhante em ambos os grupos.</p> <p>Foi observada uma redução não significativa na duração de alguns sintomas no grupo HCQ.</p> <p>Dois pacientes com HCQ e 4 sem tratamento desenvolveram pneumonia. Nenhum paciente necessitou de internação na Unidade de Terapia Intensiva ou morreu.</p> <p>Cerca de 50% dos pacientes apresentaram efeitos colaterais leves do HCQ, principalmente diarreia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • figuras e dados suplementares não estão disponíveis na edição de pré-prova. • risco de progressão da doença, 68,4% menor, RR 0,32, p = 0,21, tratamento 2 de 87 (2,3%), controle 4 de 55 (7,3%), pneumonia. • tempo para viral-, 31,8% menor, tempo relativo 0,68, tratamento 87, controle 55. 	doi: 10.1016 / j.eimc.2020.10.023
	Catar	Omrani et al., 2020	1B	Ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo, com 456 pacientes	<p>Ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo de paciente de baixo risco para HCQ + AZ e HCQ vs. controle, não mostrando diferenças significativas.</p> <p>Os autores observam que os resultados não são aplicáveis a pacientes de maior risco; que a PCR positiva pode simplesmente refletir a detecção de remanescentes virais inativos (não infecciosos); que um regime de dosagem alternativo pode ser mais eficaz; e que a adesão à medicação era desconhecida.</p> <p>A dosagem de HCQ foi de 600 mg/dia por 1 semana, os níveis terapêuticos podem não ser atingidos por vários dias.</p> <p>Não houve mortes ou eventos adversos graves.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de hospitalização, 12,5% menor, RR 0,88, p = 1,00, 	doi:10.1016/j.eclinm.2020.100645

				<p>tratamento 7 de 304 (2,3%), controle 4 de 152 (2,6%), HCQ + AZ ou HCQ vs. controle.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de sintomático no dia 21, 25,8% menor , RR 0,74, p = 0,58 , tratamento 9 de 293 (3,1%), controle 6 de 145 (4,1%), HCQ + AZ ou HCQ vs. controle. risco de Ct <= 40 no dia 14, 10,3% maior , RR 1,10, p = 0,13 , tratamento 223 de 295 (75,6%), controle 98 de 143 (68,5%), HCQ + AZ ou HCQ vs. controle. 	
Bulgária	Simova et al., 2020	2C	Estudo observacional, com 204 pacientes	<p>Hidroxicloroquina para profilaxia e tratamento de COVID-19 em profissionais de saúde, com redução de 100% nas internações e casos com tratamento precoce com HCQ + AZ + zinco.</p> <p>Breve relatório sobre profissionais de saúde na Bulgária.</p> <p>0 hospitalizações com tratamento vs. 2 para controle 0 PCR + no dia 14 com tratamento vs. 3 para controle 33 pacientes de tratamento e 5 pacientes de controle.</p> <p>Sem eventos adversos graves.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de hospitalização, 93,8% menor , RR 0,06, p = 0,01 , tratamento 0 de 33 (0,0%), controle 2 de 5 (40,0%), risco relativo não 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos. risco de viral + no dia 14, 95,8% menor , RR 0,04, p = 0,001 , tratamento 0 de 33 (0,0%), controle 3 de 5 (60,0%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos. 	doi:10.1016/j.nmni.2020.100813
Brasil	Cadegiani et al., 2020	2C	Estudo observacional prospectivo, com 585 pacientes	<p>Comparação de HCQ, nitazoxanida e ivermectina mostrando eficácia semelhante para desfechos clínicos gerais em COVID-19 quando usado antes de sete dias de sintomas, e esmagadoramente superior em comparação com a população COVID-19 não tratada, mesmo para aqueles resultados não influenciados pelo efeito placebo, em pelo menos quando combinado com azitromicina e vitamina C, D e zinco na maioria dos casos. 585 pacientes com atraso médio de tratamento de 2,9 dias.</p> <p>Não houve hospitalização, ventilação mecânica ou mortalidade com o tratamento.</p> <p>O grupo de controle 1 foi um grupo obtido retrospectivamente de pacientes não tratados da mesma população.</p>	doi:10.1016/j.nmni.2021.100915

					<ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 81,2% menor, RR 0,19, p = 0,21 , tratamento 0 de 159 (0,0%), controle 2 de 137 (1,5%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos, grupo de controle 1 . • risco de ventilação mecânica, 95,1% menor , RR 0,05, p <0,001 , tratamento 0 de 159 (0,0%), controle 9 de 137 (6,6%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos, grupo controle 1 • risco de hospitalização, 98,3% menor , RR 0,02, p <0,001 , tratamento 0 de 159 (0,0%), controle 27 de 137 (19,7%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos, grupo de controle 1. 	
	Brasil	Szente Fonseca et al., 2020	2B	<p>Análise comparativa retrospectiva, com 717 pacientes</p> <p>O uso de hidroxiquina (HCQ), prednisona ou ambos reduziu significativamente o risco de hospitalização em 50-60%. A ivermectina, azitromicina e oseltamivir não reduziram substancialmente o risco ainda mais. Magnitudes semelhantes de risco reduzido com HCQ e uso de prednisona foram observadas para o risco de mortalidade, embora não fossem significativos por causa de apenas 11 mortes entre os 717 pacientes. Não foram observadas arritmias cardíacas que necessitassem de interrupção da medicação para qualquer um dos medicamentos.</p> <p>Portanto, encontrou-se benefício substancial para o uso de HCQ combinado com outros agentes no tratamento ambulatorial precoce de COVID-19 e adiciona a possibilidade do uso de esteróides para aumentar a eficácia do tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de hospitalização, 64,0% menor , RR 0,36, p <0,001 , tratamento 25 de 175 (14,3%), controle 89 de 542 (16,4%), ajustado, OR convertido para RR, HCQ vs. nada. • risco de hospitalização, 50,5% menor , RR 0,49, p = 0,006 , tratamento 25 de 175 (14,3%), controle 89 de 542 (16,4%), ajustado, OR convertido para RR, HCQ vs. qualquer outro. 	doi:10.1016/j.tmaid.2020.101906	

	USA	Derwand et al., 2020	4	Estudo retrospectivo de série de casos, com 518 pacientes	<p>141 pacientes receberam uma prescrição de terapia tripla por 5 dias. Dados de referência públicos independentes de 377 pacientes confirmados com COVID-19 na mesma comunidade foram usados como controles não tratados.</p> <p>De 141 pacientes tratados, 4 (2,8%) foram hospitalizados, o que foi significativamente menor ($P < 0,001$) em comparação com 58 (15,4%) de 377 pacientes não tratados [odds ratio (OR) = 0,16, intervalo de confiança de 95% (IC) 0,06 -0,5].</p> <p>Um paciente (0,7%) no grupo de tratamento morreu contra 13 pacientes (3,4%) no grupo não tratado (OR = 0,2, IC 95% 0,03-1,5; $P = 0,12$).</p> <p>Não foram observados efeitos colaterais cardíacos.</p> <p>O tratamento com base na estratificação de risco de pacientes ambulatoriais com COVID-19 o mais cedo possível após o início dos sintomas usando terapia tripla, incluindo a combinação de zinco com baixa dose de hidroxicloroquina, foi associado a um número significativamente menor de hospitalizações.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 79,4% menor , RR 0,21, $p = 0,12$, tratamento 1 de 141 (0,7%), controle 13 de 377 (3,4%), OR convertido em RR. • risco de hospitalização, 81,6% menor , RR 0,18, $p < 0,001$, tratamento 4 de 141 (2,8%), controle 58 de 377 (15,4%), OR convertido para RR. 	doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106214
	Espanha	Guisado-Vasco et al., 2020	2B	Estudo de coorte observacional retrospectivo, com 607 pacientes.	<p>Características clínicas e resultados entre adultos hospitalizados com COVID-19 grave internados em um centro médico terciário e recebendo antivirais, antimaláricos, glicocorticoides ou imunomodulação com tocilizumabe ou ciclosporina.</p> <p>Os 607 pacientes relatando resultados para uso ambulatorial precoce de HCQ com razão de chances de mortalidade OR 0,092 [0,022-0,381], $p = 0,001$ (65 pacientes), e para uso hospitalar, razão de chances de mortalidade OR 0,737 [0,38-1,41], $p = 0,36$ (558 pacientes). Idade média de 69 anos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 20,3% menor, RR 0,80, $p = 0,36$, tratamento 127 de 558 (22,8%), controle 14 de 49 (28,6%), ajustado, OR convertido em RR. • uso ambulatorial, 88,0% menor , RR 0,12, $p = 0,001$, tratamento 2 de 65 (3,1%), controle 139 de 542 (25,6%), ajustado, OR 	https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30335-7/fulltext

					convertido em RR.	
Arábia Saudita	Sulaiman et al., 2020	2B	Estudo de coorte prospectivo, observacional, com 5.541 pacientes.	<p>No início do estudo, os pacientes que receberam terapia com HCQ eram mais propensos a serem do sexo masculino sem hipertensão ou doença pulmonar crônica em comparação com o grupo SC. Nenhuma grande diferença foi observada em relação a outras condições comórbidas.</p> <p>Todos os pacientes apresentavam queixas ativas; no entanto, os grupos HCQ apresentaram taxas mais altas de sintomas em comparação com o grupo SC (febre: 84% vs 66,3, dor de cabeça: 49,8 vs 37,4, tosse: 44,5 vs 35,6, respectivamente).</p> <p>A terapia inicial baseada em HCQ foi associada a uma menor admissão hospitalar em 28 dias em comparação com SC sozinho (9,4% em comparação com 16,6%, RRR 43%, valor de $p < 0,001$).</p> <p>O desfecho composto de admissão na UTI e/ou mortalidade em 28 dias também foi menor no grupo HCQ em comparação com o SC (1,2% em comparação com 2,6%, RRR 54%, p-valor 0,001).</p> <p>Ajustando para idade, sexo e principais condições comórbidas, um modelo de regressão logística multivariada mostrou uma diminuição nas chances de hospitalização em pacientes que receberam HCQ em comparação com SC sozinho (OR ajustado 0,57 [IC 95% 0,47-0,69], valor de $p < 0,001$).</p> <p>O desfecho composto de admissão na UTI e / ou mortalidade também foi menor para o grupo HCQ em comparação com o grupo SC que controla possíveis fatores de confusão (OR ajustado 0,55 [IC 95% 0,34-0,91], valor p 0,019).</p> <ul style="list-style-type: none"> • suplementação de zinco foi usada em todos os casos. • risco de morte, 63,7% menor , RR 0,36, $p = 0,01$, tratamento 7 de 1.817 (0,4%), controle 54 de 3.724 (1,5%), ajustado, OR convertido em RR. • risco de hospitalização, 38,6% menor , RR 0,61, $p = 0,001$, tratamento 171 de 1.817 (9,4%), controle 617 de 3.724 (16,6%), 	doi:10.1101/2020.09.09.20184143	

					ajustado, OR convertido em RR.	
Uganda	Kirenga et al., 2020	2B	Estudo de coorte prospectivos, com 56 pacientes.	<p>A idade média foi de 34,2 anos; 67,9% eram do sexo masculino; e 14,6% tinham <18 anos.</p> <p>Até 57,1% dos pacientes eram assintomáticos.</p> <p>Os distúrbios laboratoriais foram leucopenia (10,6%), linfopenia (11,1%) e trombocitopenia (26,3%).</p> <p>Radiografia de tórax anormal foi observada em 14,3%.</p> <p>Nenhum paciente atingiu o desfecho primário.</p> <p>O tempo para recuperação clínica foi menor entre os pacientes que receberam HCQ, mas essa diferença não atingiu significância estatística.</p> <ul style="list-style-type: none"> recuperação 25,6% mais rápida com HCQ, 6,4 vs. 8,6 dias ($p=0,20$). Não houve admissão na UTI, ventilação mecânica ou óbito. o retardo do tratamento não é especificado, mas pelo menos uma parte dos pacientes parece ter sido tratada precocemente. tempo médio para recuperação, 25,6% menor, tempo relativo 0,74, $p = 0,20$, tratamento 29, controle 27. 	doi:10.1136/bmjresp-2020-000646	
Andorra	Heras et al., 2020	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 100 pacientes	<p>A idade média era 85 anos; 62% eram mulheres. A taxa de letalidade foi de 20%.</p> <p>Na análise bivariada, sexo masculino, febre, sintomas respiratórios, declínio cognitivo grave, baixo índice de Barthel e linfocitopenia foram significativamente associados à mortalidade.</p> <p>Pacientes tratados com hidroxicloroquina mais azitromicina foram relacionados a uma chance maior de sobrevivência do que aqueles sem tratamento farmacológico.</p> <p>A análise de regressão logística multivariada identificou sexo masculino, baixo índice de Barthel, nenhum tratamento farmacológico e linfocitopenia como fatores de risco independentes associados à mortalidade.</p> <ul style="list-style-type: none"> mortalidade HCQ + AZ 11,4% vs. controle 61,9%, RR 0,18, p 	doi: 10.1007 / s41999-020-00432-w	

					<p><0,001. Idade média de 85.</p> <ul style="list-style-type: none"> • detalhes das diferenças entre os grupos não são fornecidos e nenhum ajuste é feito. Não está claro como os grupos foram selecionados. Os autores indicam que o tratamento foi precoce, mas não especificam o retardo do tratamento. • risco de morte, 95,6% menor , RR 0,04, p = 0,004 , tratamento 8 de 70 (11,4%), controle 16 de 30 (53,3%), ajustado. 	
	França	Ly et al., 2020	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 226 pacientes.	<p>Os idosos residentes eram predominantemente do sexo feminino (64,8%), com média de idade de 83,0 anos.</p> <p>Um total de 116 (51,4%) pacientes receberam um curso de hidroxiclороquina oral e azitromicina (HCQ-AZM) por ≥ 3 dias; 47 (20,8%) morreram.</p> <p>Por meio da análise multivariada, a taxa de mortalidade foi positivamente associada a ser do sexo masculino (30,7% vs. 14,0%, P = 0,002)</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 55,6% menor , RR 0,44, p = 0,02 , tratamento 18 de 116 (15,5%), controle 29 de 110 (26,4%), ajustado, OR convertido em RR. 	doi: 10.1016 / j.ijantimicag.2020.106219
	China	Yu et al., 2020	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 2.882 pacientes.	<p>Havia 278 pacientes recebendo HCQ, mediana de 10 dias após a hospitalização, mostrando que o tratamento com HCQ pode reduzir a inflamação sistêmica e inibir a tempestade de citocinas, protegendo assim múltiplos órgãos de lesões inflamatórias, como desintoxicação no fígado e atenuação de lesão cardíaca.</p> <p>Os níveis de IL-6 reduziram significativamente após o tratamento com HCQ, p <0,05, e aumentaram após a retirada do HCQ.</p> <p>A dose significativamente menor usada aqui está potencialmente relacionada às diferentes observações dos resultados do ensaio RECOVERY.</p> <p>Os autores sugerem que o tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível.</p> <p>Os 550 pacientes que estavam gravemente enfermos no início do estudo são relatados em um artigo separado. Para os pacientes não criticamente enfermos no início do estudo, a proporção de pacientes que ficaram gravemente enfermos foi significativamente menor para aqueles tratados com HCQ.</p>	doi: 10.1007 / s11427-020-1782-1

				<p>Para o subconjunto de pacientes que iniciaram o tratamento com HCQ precocemente, apenas 1,4% morreram contra 3,9% para o início tardio do HCQ e 9,1% para pacientes controle.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de progressão para crítico, 82,5% menor , RR 0,17, p = 0,05, tratamento 1 de 231 (0,4%), controle 32 de 1.291 (2,5%), coorte crítica basal relatada separadamente em Yu et al. risco de morte, 85,0% menor , RR 0,15, p = 0,02 , tratamento 1 de 73 (1,4%), controle 238 de 2.604 (9,1%), tratamento com HCQ iniciado precocemente vs. não HCQ. 	
Espanha	Bernabeu-Wittel et al., 2020	2C	Estudo retrospectivo, com 272 pacientes	<p>Eficácia de um programa de medicalização local para lares de idosos com surtos COVID-19, mostrando uma sobrevida significativamente melhorada após estabelecer um programa de tratamento incluindo HCQ com ou sem lopinavir/ritonavir e com a adição de tratamentos adjuvantes e antimicrobianos, dependendo das circunstâncias.</p> <p>Os detalhes da dosagem estão no apêndice suplementar.</p> <p>O risco relativo de mortalidade é de [1]. [1]</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 59,0% menor , RR 0,41, p = 0,03 , tratamento 189, controle 83. 	Doi: 10.1093 / gerona / glaa192
Espanha	Mitjà et al., 2020	2B	Um ensaio clínico randomizado aberto, com 2.314 pacientes.	<p>Dose: 800 mg uma vez, seguida de 400 mg por dia por 6 dias.</p> <p>Um total de 1.116 contatos foram designados aleatoriamente para receber hidroxicloroquina e 1.198 para receber os cuidados habituais.</p> <p>Os resultados foram semelhantes nos grupos de hidroxicloroquina e de tratamento usual com relação à incidência de Covid-19 sintomático confirmado por PCR (5,7% e 6,2%, respectivamente; razão de risco, 0,86 [intervalo de confiança de 95%, 0,52 a 1,42]).</p> <p>A hidroxicloroquina não foi associada a uma menor incidência de transmissão da SARS-CoV-2 do que o tratamento usual (18,7% e 17,8%, respectivamente).</p> <p>A incidência de eventos adversos foi maior no grupo da hidroxicloroquina do que no grupo de tratamento usual (56,1% vs. 5,9%), mas nenhum evento adverso sério relacionado ao tratamento foi relatado.</p> <p>A taxa de mortalidade reduzida de 0,6% para 0,4%, RR 0,68, não estatisticamente significativo devido à baixa incidência (8 casos de controle, 5 casos de tratamento).</p>	doi: 10.1056 / NEJMoa2021801

				<p>Para casos sintomáticos positivos, um efeito maior é visto para residentes de lares de idosos, RR = 0,49 [0,21 - 1,17], vs. geral 0,89, possivelmente porque os eventos de exposição são identificados mais rapidamente neste contexto, em comparação com a exposição doméstica, onde o teste da fonte pode ser mais atrasado.</p> <p>Existem 2 grupos neste estudo: PCR + na linha de base (n = 314) e PCR- na linha de base (n = 2000), que devem ser separados por serem populações diferentes (taxas de resultado primário de 18,6% e 22,2% em comparação com 3,0% e 4,3%). PCR + já tem COVID-19, então a análise de PEP deve ser para 2.000 PCR-, mostrando COVID-19 sintomático de 4,3% (controle) e 3,0% (tratamento), RR 0,7, p = 0,154.</p> <p>O artigo tem diferentes valores de RR aqui, afirmando que eles são ajustados para variáveis de nível de contato. Não está claro como eles são calculados - o RR ajustado para a amostra geral é 4% menor, para PCR + é 20% menor, mas para PCR- é 107% maior, embora PCR- represente 86% da amostra.</p> <p>A inscrição foi de até 7 dias após a exposição, mediana de 4 dias. O atraso do tratamento não está claro. O tempo do evento de exposição não é detalhado. Parece ser baseado na data de um teste positivo para um contato, que provavelmente será muito posterior ao tempo real de exposição. 13,1% já eram positivos no início do estudo, o que é consistente com o tempo real de exposição sendo significativamente anterior.</p> <p>A administração de medicamentos não é detalhada. A sensibilidade e a especificidade dos testes não são fornecidas.</p> <p>Dado o atraso na identificação de casos-índice, o atraso do teste de PCR e a taxa de falso negativo de PCR nos estágios iniciais, o atraso do tratamento em geral foi muito longo e pode ser superior a 2 semanas.</p> <p>O RR para não PCR positivo na linha de base é de 0,74. A inclusão de pacientes com PCR positivo na linha de base reduziu para 0,89. Isso também é consistente com o fato de o tratamento precoce ser mais eficaz.</p> <p>O artigo não menciona o zinco.</p> <p>O apêndice suplementar não está disponível no momento.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 51,7% menor, RR 0,48, p = 0,27, tratamento 4 de 1.196 (0,3%), controle 9 de 1.301 (0,7%), por tabela de apêndice suplementar S7, um tratamento de morte foi um paciente que não tomou nenhuma medicação do estudo, eles foram movidos para o 	
--	--	--	--	---	--

				<p>grupo de controle.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de hospitalização, 21,4% menor , RR 0,79, p = 0,59 , tratamento 13 de 1.196 (1,1%), controle 18 de 1.301 (1,4%), por tabela de apêndice suplementar S7, uma morte por tratamento foi um paciente que não tomou medicação do estudo, eles foram movidos para o grupo de controle. pcr- risco inicial de casos, 32,0% menor, RR 0,68, p = 0,27 , tratamento 29 de 958 (3,0%), controle 45 de 1.042 (4,3%). 	
Coreia Do Sul	Hong et al., 2020	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 99 pacientes.	<p>HCQ de 1 a 4 dias a partir do diagnóstico foi o único fator protetor encontrado contra disseminação viral prolongada, OR 0,111, p = 0,001. 57,1% de eliminação viral com atraso de 1-4 dias vs. 22,9% para tratamento com atraso de 5+ dias.</p> <p>Os autores relatam que a administração precoce de HCQ melhora significativamente a secreção de citocinas inflamatórias e que pacientes com COVID-19 devem receber HCQ o mais rápido possível.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de disseminação viral prolongada, HCQ precoce vs. tardio, 64,9% menor , RR 0,35, p = 0,001 , tratamento 42, controle 48, OR convertido em RR. 	doi:10.3947/ic.2020.52.e43
USA	Skipper et al., 2020	1B	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 491 pacientes.	<p>Dose: Hidroxicloroquina oral (800 mg uma vez, seguido de 600 mg em 6 a 8 horas, depois 600 mg diariamente por mais 4 dias).</p> <p>A mudança na gravidade dos sintomas ao longo de 14 dias não diferiu entre os grupos hidroxicloroquina e placebo.</p> <p>Aos 14 dias, 24% (49 de 201) dos participantes que receberam hidroxicloroquina apresentaram sintomas contínuos em comparação com 30% (59 de 194) que receberam placebo (P = 0,21).</p> <p>Os efeitos adversos da medicação ocorreram em 43% (92 de 212) dos participantes que receberam hidroxicloroquina versus 22% (46 de 211) que receberam placebo (P<0,001).</p> <p>Com o placebo, ocorreram 10 hospitalizações (2 não relacionadas ao COVID-19), incluindo 1 morte hospitalizada. Com hidroxicloroquina, ocorreram 4 hospitalizações mais 1 morte não hospitalizada (P = 0,29).</p> <p>Não está claro por que houve uma morte não hospitalizada; fatores externos, como a falta de atendimento padrão, podem estar envolvidos. A exclusão desse caso resulta em uma morte de controle e zero mortes de</p>	doi:10.7326/M20-4207

				<p>HCQ. Os detalhes das hospitalizações e óbitos, como adesão à medicação e atraso no tratamento, podem ser informativos, mas não são fornecidos. O documento afirma que o ponto final foi alterado para a gravidade dos sintomas, porque eles teriam exigido 6.000 participantes. No entanto, se as mesmas taxas de eventos continuassem, atingiriam uma significância de 95% na redução da hospitalização após adicionar menos de 500 pacientes por braço.</p> <p>O tratamento é relativamente tardio, cerca de 70 a 140 horas após os sintomas, incluindo o atraso no envio.</p> <p>Foram incluídas 6 pessoas com sintomas > 4d, embora não correspondam aos critérios de inclusão do estudo. Isso reduz a eficácia observada.</p> <p>O documento diz que 56% (236) foram inscritos dentro de 1 dia após os sintomas, mas os resultados mostram apenas 40% para "<1d", 56% é possivelmente para <48 horas, pedimos esclarecimentos.</p> <p>Os pacientes neste estudo são relativamente jovens e a maioria deles se recupera sem assistência. Isso reduz o espaço para um tratamento fazer melhorias. A melhora máxima de um tratamento eficaz seria esperada antes que todos os pacientes se aproximassem da recuperação.</p> <p>Em geral, os pacientes deste estudo apresentam sintomas relativamente leves, em média, limitando a chance de observar melhora.</p> <p>A adesão à medicação foi de apenas 77%, então o verdadeiro efeito do tratamento é provavelmente maior. Na análise de pacientes principalmente de baixo risco, os autores observam que os resultados não são generalizáveis para a população de alto risco COVID.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco combinado de hospitalização / morte, 36,7% menor , RR 0,63, p = 0,58 , tratamento 5 de 231 (2,2%), controle 8 de 234 (3,4%), COVID-19 julgou hospitalização / morte. • risco de hospitalização, 49,4% menor , RR 0,51, p = 0,38 , tratamento 4 de 231 (1,7%), controle 8 de 234 (3,4%), COVID-19 adjudicou hospitalização. • risco combinado de hospitalização / morte, 49,4% menor , RR 0,51, p = 0,29 , tratamento 5 de 231 (2,2%), controle 10 de 234 (4,3%), todas hospitalização / morte. • risco de hospitalização, 59,5% menor , RR 0,41, p = 0,17 , tratamento 4 de 231 (1,7%), controle 10 de 234 (4,3%), todas as hospitalizações. 	
--	--	--	--	---	--

					<ul style="list-style-type: none"> risco de nenhuma recuperação no dia 14, 20,0% menor , RR 0,80, p = 0,21 , tratamento 231, controle 234. 	
Espanha	Mitjà et al., 2020	2B	Ensaio randomizado controlado aberto, com 293 pacientes	<p>Um total de 293 pacientes foram elegíveis para análise de intenção de tratar: 157 no braço de controle e 136 no braço de intervenção.</p> <p>A idade média foi de 41,6 anos, a carga viral média no início do estudo foi de 7,90 (DP 1,82) Log₁₀ cópias / mL e o tempo médio desde o início dos sintomas até a randomização foi de 3 dias.</p> <p>Não foram encontradas diferenças significativas na redução média da carga viral no dia 3 (-1,41 vs. -1,41 Log₁₀ cópias / mL no braço de controle e intervenção, respectivamente; diferença 0,01 [IC 95% -0,28; 0,29]) ou no dia 7 (-3,37 vs. -3,44; d -0,07 [-0,44; 0,29]).</p> <p>Este regime de tratamento não reduziu o risco de hospitalização (7,1%, controle vs. 5,9%, intervenção; RR 0,75 [0,32; 1,77]) nem encurtou o tempo para a resolução completa dos sintomas (12 dias, controle vs. 10 dias, intervenção; p = 0,38).</p> <p>Nenhum evento adverso relacionados ao tratamento relevantes foram relatados.</p> <p>O relatório original para este artigo tinha valores mais conflitantes, com valores relatados na Tabela 2 e o resumo correspondendo a 12 hospitalizações de controle, enquanto outros corresponderam a 11 controlar hospitalizações.</p> <p>As contagens na tabela S2 também não correspondem - n = 290 é dado para pontos finais secundários, mas os três grupos somam n = 238. A soma das contagens do endpoint secundário para o grupo de controle na tabela 2 não corresponde ao tamanho do grupo. Um paciente ausente pode ser a 12ª hospitalização de controle, mas há mais 2 ausentes.</p> <p>Houve redução de 16% na internação e redução de 34% no risco de não resolução dos sintomas, sem significância estatística devido ao pequeno número de amostras.</p> <p>O atraso do tratamento é desconhecido neste momento. Eles relatam um atraso de até 120 horas após os sintomas, além de um atraso adicional</p>	doi:10.1093/cid/ciaa1009	

				<p>não especificado, quando a medicação foi fornecida aos pacientes na primeira visita domiciliar.</p> <p>O artigo não menciona o zinco.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de hospitalização, 16,0% menor , RR 0,84, p = 0,64 , tratamento 8 de 136 (5,9%), controle 11 de 157 (7,0%). • risco de nenhuma recuperação, 34,0% menor , RR 0,66, p = 0,38 , tratamento 8 de 136 (5,9%), controle 14 de 157 (8,9%). • mudança relativa na carga viral da linha de base, 2,0% inferior , RR 0,98 , tratamento 136, controle 157, dia 7. 	
Taiwan	Chen et al., 2020	2B	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto e controlado, com 12 pacientes.	<p>No estudo, os tempos médios para rRT-PCR negativo desde a randomização até o dia 14 de hospital foram 5 dias (IC 95%; 1, 9 dias) e 10 dias (IC 95%; 2, 12 dias) para os grupos HCQ e SOC , respectivamente (p = 0,40).</p> <p>No dia 14, 81,0% (17/21) e 75,0% (9/12) dos indivíduos nos grupos HCQ e SOC, respectivamente, tinham vírus não detectados (p = 0,36).</p> <p>No estudo retrospectivo, 12 (42,9%) no grupo HCQ e 5 (55,6%) no grupo controle apresentaram resultados negativos da rRT-PCR no 14º dia de internação (p = 0,70).</p> <p>Sem mortalidade ou efeitos adversos graves.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de nenhuma cura virológica, 24,0% menor , RR 0,76, p = 0,71, tratamento 4 de 21 (19,0%), controle 3 de 12 (25,0%), dia 14. • tempo médio para PCR-, 50,0% menor , tempo relativo 0,50, p = 0,40 , tratamento 21, controle 12. 	doi:10.1371/journal.pone.0242763
China	Chen et al., 2020	2B	Ensaio clínico, aberto, randomizado e controlado, com 67 pacientes.	<p>Dose: (1000 mg cloroquina no Dia 1, depois 500 mg QD por 9 dias), hidroxicloroquina (200 mg BID por 10 dias).</p> <p>Os eventos adversos foram leves, exceto por um caso de elevação de ALT de Grau 2.</p> <p>Os eventos adversos foram mais comumente observados no grupo cloroquina (44,44%) e no grupo hidroxicloroquina (50,00%) do que no grupo controle (16,67%).</p> <p>O grupo cloroquina alcançou menor tempo de recuperação clínica (TTCR) do que o grupo controle (P = 0,019).</p> <p>Houve uma tendência de redução do TTCR no grupo da hidroxicloroquina (P = 0,049).</p>	doi: 10.1101 / 2020.06.19.20136093

				<p>O tempo para atingir a negatividade do RNA viral foi significativamente mais rápido no grupo cloroquina e no grupo hidroxicloroquina do que no grupo controle (P = 0,006 e P = 0,010, respectivamente).</p> <p>O número médio de dias para atingir a negatividade do RNA nos grupos cloroquina, hidroxicloroquina e controle foi de 2,5 (IQR: 2,0-3,8) dias, 2,0 (IQR: 2,0-3,5) dias e 7,0 (IQR: 3,0-10,0) dias, respectivamente.</p> <p>Os grupos cloroquina e hidroxicloroquina também mostraram tendências de melhora no tempo de internação e achados na tomografia computadorizada (TC) de pulmão.</p> <ul style="list-style-type: none"> tempo médio para PCR-, 72,0% menor , tempo relativo 0,28, p = 0,01 , tratamento 18, controle 12. 	
China	Huang et al., 2020	2C	<p>Estudo retrospectivo, com 1.255 pacientes.</p>	<p>Análise de 1.255 pacientes com COVID-19 no Hospital Wuhan Tongji encontrando 0,61% com doenças autoimunes sistêmicas, muito abaixo do que os autores esperavam (3% –10%).</p> <p>Os autores levantam a hipótese de que fatores de proteção, como o uso de CQ / HCQ, reduzem a hospitalização.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de hospitalização, 80,0% menor , RR 0,20, p <0,001 , tratamento 8, controle 1.247. estudo pode ter possível confusão significativa não ajustada. 	doi: 10.1136 / annrheumdis-2020-217425
França	Million et al., 2020	1A	<p>Revisão Sistemática e meta-análise, de 20 estudos com 105.040 pacientes</p>	<p>Estudos observacionais de big data foram associados a conflito de interesses, falta de dosagem e duração do tratamento e ausência de desfecho favorável.</p> <p>Os estudos clínicos foram associados a resultados favoráveis e detalhes sobre a terapia.</p> <p>Entre os estudos clínicos, três dos quatro ensaios clínicos randomizados relataram um efeito favorável significativo.</p> <p>Entre os estudos clínicos, um efeito sumário favorável significativo foi observado para a duração da tosse (OR 0,19, p 0,00003), duração da febre (OR 0,11, p 0,039), cura clínica (OR 0,21, p 0,0495), morte (OR 0,32, p 4,1 x 10⁻⁶) e eliminação viral (OR 0,43, p 0,031).</p> <p>Uma tendência para um efeito favorável foi observada para o desfecho 'morte e/ou transferência de unidade de terapia intensiva' (OR 0,29, p 0,069) com uma estimativa pontual extremamente semelhante à observada para morte (~0,3).</p>	doi: 10.1016 / j.nmni.2020.100709

					Em conclusão, os derivados de cloroquina são eficazes para melhorar os resultados clínicos e virológicos, mas, mais importante, eles reduzem a mortalidade por um fator de 3 em pacientes com COVID-19.	
França	Guérin et al., 2020	2C	Estudo observacional retrospectivo, com 88 pacientes.	<p>Os tempos médios (DP) para atingir a recuperação clínica foram, respectivamente, 25,8 dias (11,1), 12,9 dias (13,4) e 9,2 dias (9,3), mostrando uma diferença estatisticamente significativa entre nenhum tratamento sintomático (NST) e azitromicina (AZM) sozinho ($p < 0,0001$) ou AZM + hidroxicloroquina (HCQ) ($p < 0,0001$).</p> <p>Foi confirmada a diferença estatística entre o NST e o AZM ($p = 0,0149$), bem como a diferença com o AZM + HCQ ($p = 0,0002$).</p> <p>Nenhuma toxicidade cardíaca foi registrada em nenhum paciente.</p> <p>Não houve diferença estatística entre os grupos AZM e AZM + HCQ, embora a terapia dupla tendesse a ser mais eficaz em pacientes com mais de 50 anos, com base em uma análise usando o modelo cox.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 61,4% menor, RR 0,39, $p = 1,00$, tratamento 0 de 20 (0,0%), controle 1 de 34 (2,9%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos. tempo de recuperação, 65,0% menor, tempo relativo 0,35, $p < 0,001$, tratamento 20, controle 34. 	doi: 10.9734 / ajmah / 2020 / v18i730224	
China	Huang et al., 2020	2C	Estudo observacional prospectivo multicêntrico, com 197 pacientes	<p>Dose: fosfato de cloroquina 500 mg, por via oral, uma vez (meia dose) ou duas vezes (dose completa) ao dia.</p> <p>Um total de 197 pacientes completaram o tratamento com cloroquina e 176 pacientes foram incluídos como controles históricos.</p> <p>O tempo médio para atingir um RNA viral indetectável foi menor na cloroquina do que na não cloroquina (diferença absoluta em medianas -6,0 dias; IC 95% -6,0 a -4,0).</p> <p>A duração da febre é mais curta na cloroquina (razão média geométrica 0,6; IC 95% 0,5 a 0,8).</p> <p>Nenhum evento adverso sério foi observado no grupo da cloroquina.</p> <ul style="list-style-type: none"> tempo para viral-, 67,0% menor, tempo relativo 0,33, $p < 0,001$, tratamento 197, controle 176. tempo para viral-, 59,1% menor, tempo relativo 0,41, $p < 0,001$, 	doi: 10.1093 / nsr / nwaa113	

					tratamento 32, controle 37, tratamento precoce.	
Irã	Ashraf et al., 2020	2C	Estudo observacional, com 100 pacientes.	<p>A mediana de idade dos pacientes foi de 58 anos, e a maioria dos pacientes (72,7%) tinha mais de 50 anos.</p> <p>Febre estava presente em 45,2% dos pacientes na admissão.</p> <p>A administração de hidroxiquina melhorou a evolução clínica dos pacientes. Lopinavir / ritonavir foi eficaz em idades mais jovens.</p> <p>Dos 70 pacientes que receberam alta, 40% tiveram recidiva dos sintomas, (8,6%) foram readmitidos no hospital e 3 pacientes (4,3%) morreram.</p> <p>Portanto, este estudo demonstra que Hidroxiquina e lopinavir/ritonavir (na faixa etária mais jovem) podem ser opções de tratamento potenciais. Os pacientes que recebem alta hospitalar devem ser acompanhados devido à potencial recidiva dos sintomas.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 67,5% menor , RR 0,32, p = 0,15 , tratamento 10 de 77 (13,0%), controle 2 de 5 (40,0%). 	doi:10.1101/2020.04.20.20072421.t	
Brasil	Esper et al., 2020	2C	Estudo observacional, com 636 pacientes.	<p>Dos 636 pacientes ambulatoriais sintomáticos, 412 iniciou tratamento com hidroxiquina e azitromicina e 224 recusou medicamentos (grupo controle).</p> <p>A necessidade de hospitalização foi de 1,9% no tratamento grupo e 5,4% no grupo de controle (2,8 vezes maior) e número necessário para tratar foi de 28.</p> <p>Naqueles que iniciaram o tratamento antes e depois do sétimo, no dia dos sintomas, a necessidade de internação foi de 1,17% e 3,2%, respectivamente.</p> <p>Portanto, o tratamento empírico com hidroxiquina associada a azitromicina para casos suspeitos de infecção por COVID-19 reduz a necessidade de hospitalização (p <0,001).</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de hospitalização, 64,0% menor , RR 0,36, p = 0,02 , tratamento 8 de 412 (1,9%), controle 12 de 224 (5,4%). 	https://www.dropbox.com/s/5qm58cd4fneeci2/2020.04.15%20journal%20manuscript%20final.pdf	

China	Huang et al., 2020	2B	Ensaio clínico randomizado controlado aberto, com 22 pacientes.	<p>A cloroquina pode ser uma opção eficaz e barata entre muitas terapias propostas, por exemplo, Lopinavir/Ritonavir.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de nenhuma recuperação no dia 14, 91,7% menor, RR 0,08, p = 0,02, tratamento 0 de 10 (0,0%), controle 6 de 12 (50,0%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos. risco de nenhuma melhora na pneumonia no dia 14, 83,0% menor, RR 0,17, p = 0,22, tratamento 10, controle 12. 	doi: 10.1093 / jmc / mjaa014
China	Chen et al., 2020	2B	Ensaio clínico randomizado, com 62 pacientes.	<p>Para os 62 pacientes com COVID-19, 46,8% (29 de 62) eram do sexo masculino e 53,2% (33 de 62) do sexo feminino, a média de idade foi de 44,7 anos.</p> <p>Mas para o tempo para recuperação clínica (TTCR), o tempo de recuperação da temperatura corporal e o tempo de remissão da tosse foram significativamente reduzidos no grupo de tratamento com HCQ.</p> <p>Além disso, uma proporção maior de pacientes com pneumonia melhorada no grupo de tratamento HCQ (80,6%, 25 de 31) em comparação com o grupo de controle (54,8%, 17 de 31).</p> <p>Notavelmente, todos os 4 pacientes progrediram para doença grave que ocorreu no grupo de controle.</p> <p>Houve 2 pacientes com reações adversas leves no grupo de tratamento HCQ.</p> <p>Portanto, entre os pacientes com COVID-19, o uso de HCQ poderia encurtar significativamente o TTCR e promover a absorção de pneumonia.</p> <ul style="list-style-type: none"> melhora significativa observada na pneumonia na TC de tórax em 61% dos pacientes tratados e 16% dos pacientes controle. risco de nenhuma melhora na pneumonia no dia 6, 57,0% menor RR 0,43, p = 0,04, tratamento 6 de 31 (19,4%), controle 14 de 31 (45,2%). 	doi: 10.1101 / 2020.03.22.20040758
França	Gautret et al., 2020	2B	Ensaio clínico aberto não randomizado, com 28 pacientes.	<p>Dose: 600mg de hidroxicloroquina diária.</p> <p>Seis pacientes eram assintomáticos, 22 apresentavam sintomas de infecção do trato respiratório superior e oito apresentavam sintomas de infecção do trato respiratório inferior.</p> <p>Vinte casos foram tratados neste estudo e mostraram uma redução significativa do transporte viral na inclusão pós-D6 em comparação com os</p>	doi: 10.1016 / j.ijantimicag.2020.105949

				<p>controles, e uma duração média de transporte muito menor do que a relatada na literatura para pacientes não tratados.</p> <p>A azitromicina adicionada à hidroxiclороquina foi significativamente mais eficiente para a eliminação do vírus.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de nenhuma cura virológica no dia 6, 66,0% menor , RR 0,34, p = 0,001 , tratamento 6 de 20 (30,0%), controle 14 de 16 (87,5%). • diferenças excessivas não ajustadas entre os grupos, resultados apenas para o status de PCR que podem ser significativamente diferentes dos sintomas. 	
	Índia	Konwar et al., 2021	2A	<p>Revisão Sistemática e meta-análise de</p> <p>Um total de 6.641 estudos foram selecionados e 49 estudos (40 RCTs e 9 OSs) com uma amostra total de 35044 pacientes foram incluídos.</p> <p>O uso de HCQ foi associado a maiores riscos de TDAEs em comparação com placebo / nenhum tratamento ativo [RR 1,47, IC 95% 1,03-2,08]. Quando o HCQ foi comparado com tratamentos ativos, os riscos de AEs [RR 0,74, IC 95% 0,63-0,86] e TDAEs foram menores no braço HCQ [RR 0,57, IC 95% 0,39-0,81]. Os resultados não diferiram na análise de sensibilidade.</p> <p>Portanto, os resultados sugerem que o uso de HCQ foi associado a um menor risco de AEs e TDAEs em comparação ao tratamento ativo, enquanto apresenta maior risco de TDAEs em comparação com o placebo.</p>	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34455948/
	Reino Unido	RECOVER Y Collaborative Group	2B	<p>Ensaio clínico randomizado, controlado aberto, com 4716 pacientes.</p> <p>A inscrição de pacientes no grupo da hidroxiclороquina foi encerrada em 5 de junho de 2020, após uma análise provisória determinar que havia falta de eficácia.</p> <p>Morte em 28 dias ocorreu em 421 pacientes (27,0%) no grupo de hidroxiclороquina e em 790 (25,0%) no grupo de tratamento usual (razão de taxas, 1,09; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,97 a 1,23; P = 0,15). Resultados consistentes foram observados em todos os subgrupos pré-especificados de pacientes.</p> <p>Os resultados sugerem que os pacientes no grupo da hidroxiclороquina eram menos propensos a receber alta do hospital com vida em 28 dias do que aqueles no grupo de tratamento usual (59,6% vs. 62,9%; taxa de razão, 0,90; IC 95%, 0,83 a 0,98).</p> <p>Entre os pacientes que não estavam sob ventilação mecânica no início do estudo, aqueles no grupo da hidroxiclороquina tiveram uma frequência</p>	https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022926

					<p>maior de ventilação mecânica invasiva ou óbito (30,7% vs. 26,9%; relação de risco, 1,14; IC de 95%, 1,03 a 1,27).</p> <p>Houve um pequeno excesso numérico de mortes cardíacas (0,4 pontos percentuais), mas nenhuma diferença na incidência de novas arritmias cardíacas maiores entre os pacientes que receberam hidroxiclороquina.</p> <p>Portanto, entre os pacientes hospitalizados com COVID-19, aqueles que receberam hidroxiclороquina não tiveram uma incidência menor de morte em 28 dias do que aqueles que receberam os cuidados habituais.</p>	
	Reino Unido	Ayerbe et al., 2020	2B	Estudo de coorte retrospectivo, em 2075 prontuários.	<p>No momento da coleta de dados, 301 pacientes morreram, 1449 tiveram alta dos hospitais, 240 ainda estavam internados e 85 haviam sido transferidos para hospitais não incluídos no estudo.</p> <p>O tempo médio de acompanhamento foi de 8 (IQR 5-12) dias. A hidroxiclороquina foi usada em 1857 pacientes.</p> <p>A hidroxiclороquina foi associada a menor mortalidade quando o modelo foi ajustado para idade e sexo, com OR (IC95%): 0,44 (0,29-0,67). Essa associação permaneceu significativa quando a saturação de oxigênio <90% e a temperatura > 37 ° C foram adicionadas ao modelo com OR 0,45 (0,30-0,68) p <0,001, e também quando todos os outros medicamentos e o tempo de admissão foram incluídos como covariáveis.</p> <p>A associação entre hidroxiclороquina e menor mortalidade observada neste estudo pode ser reconhecida por clínicos em hospitais e na comunidade.</p>	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997237/

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA IVERMECTINA COM E SEM AZITROMICINA

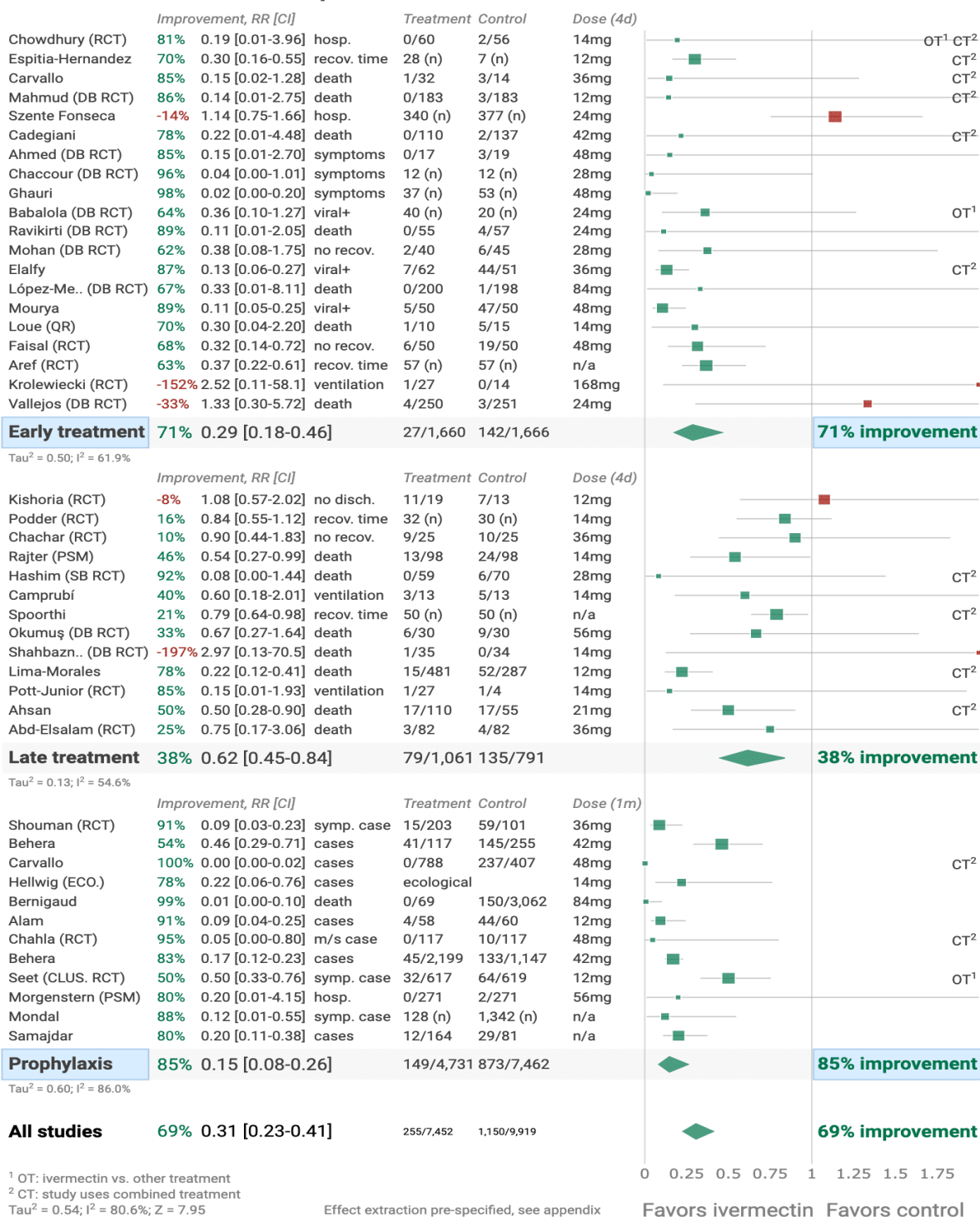
Resultados da Meta-análise

- Melhorias estatisticamente significativas são observadas para mortalidade, ventilação, admissão na UTI, hospitalização, recuperação, casos e eliminação viral. Todos permanecem estatisticamente significativos após as exclusões. 44 estudos mostram melhorias estatisticamente significativas de forma isolada (35 desfecho primário, 32 desfecho mais sério).
- A metanálise usando o desfecho mais sério relatado mostra uma melhora de 67% [53-76%] e 85% [75-91%] para o tratamento precoce e profilaxia, com resultados semelhantes após análise de sensibilidade baseada em exclusão (que exclui todos os GMK / BBC estudos de equipe), com desfechos primários e após restrição a estudos revisados por pares ou Ensaio Controlado Randomizado.
- Os resultados são muito robustos - na análise de sensibilidade de exclusão de pior caso, 55 de 66 estudos devem ser excluídos para evitar encontrar eficácia estatisticamente significativa.
- Vários tratamentos são normalmente usados em combinação, o que pode ser significativamente mais eficaz.
- Há evidências de um viés de publicação negativo, e a probabilidade de que um tratamento ineficaz gerasse resultados tão positivos quanto os 66 estudos é estimada em 1 em 734 bilhões.
- Mais de 20 países adotaram ivermectina para COVID-19. A base de evidências é muito maior e tem muito menos conflito de interesses do que normalmente usado para aprovar medicamentos.

Figura 18 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para ivermectina, incluindo 45 estudos (revisado por pares) usados no Study-c19. Ensaios clínicos com valores de redução de risco (RR < 1) são favoráveis ao tratamento.

All 45 ivermectin COVID-19 peer reviewed trials

ivmmeta.com Nov 22, 2021



Fonte: <https://c19adoption.com/>

IVERMECTINA / AZITROMICINA

País	Autor	Tipo de estudo e nível de evidência	Metodologia	Resultados	Referência / Link
USA	Kory et al., 2021	5	Revisão Bibliográfica	<p>Meta-análises baseadas em 18 ensaios clínicos randomizados e controlados de tratamento de ivermectina em COVID-19 encontraram grandes reduções estatisticamente significativas na mortalidade, tempo para recuperação clínica e tempo para eliminação viral. Além disso, os resultados de vários estudos de profilaxia controlados relatam riscos significativamente reduzidos de contrair COVID-19 com o uso regular de ivermectina.</p> <p>Finalmente, os muitos exemplos de campanhas de distribuição de ivermectina que levam a reduções rápidas em toda a população da morbidade e mortalidade indicam que um agente oral eficaz em todas as fases do COVID-19 foi identificado.</p>	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8088823/
USA	DiNicolantonio et al., 2021	5	Revisão Bibliográfica	<p>É sugerido que a utilidade clínica da ivermectina na fase de tempestade de citocinas de COVID-19 reflete, pelo menos em parte, um efeito antiinflamatório mediado pelo aumento da ativação dos receptores de glicina nos leucócitos e possivelmente no endotélio vascular.</p> <p>Um corolário evidente disso é que a ingestão de glicina em altas doses pode fornecer proteção antiinflamatória um tanto análoga em COVID-19.</p> <p>No entanto, a ivermectina pode ter utilidade importante para a prevenção primária de COVID-19, é provável que também exerça um efeito antiviral em relação à SARS-CoV-2, conforme sugerido por estudos in vitro.</p>	https://openheart.bmj.com/content/8/1/e001655

					Não está claro se o agonismo do receptor de glicina pode ter algo a ver com esse efeito.	
Israel	Biber et al., 2021	2B	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com 87 pacientes ambulatorial.	<p>Dose: ivermectina 0,2 mg/kg por 3 dias versus placebo. Idade média era de 35 anos. As mulheres representaram 21,6% e 16,8% eram assintomáticas no recrutamento. O tempo médio desde o início dos sintomas foi de 4 dias. Não houve diferenças estatísticas nesses parâmetros entre os dois grupos.</p> <p>No dia 6, 34 de 47 (72%) pacientes no braço da ivermectina atingiram o ponto final, em comparação com 21/42 (50%) no braço do placebo (OR 2 · 62; IC de 95%: 1 · 09-6 · 31).</p> <p>Em um modelo de regressão logística multivariável, a chance de um teste negativo no dia 6 foi 2,62 vezes maior no grupo de ivermectina (IC 95%: 1 · 06–6 · 45). As culturas nos dias 2 a 6 foram positivas em 3/23 (13,0%) das amostras de ivermectina vs. 14/29 (48,2%) no grupo de placebo (p = 0,08).</p> <p>Portanto, houve cargas virais significativamente mais baixas e culturas viáveis no grupo da ivermectina, o que poderia levar à redução do tempo de isolamento nesses pacientes.</p>	https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.31.21258081v1	
Reino Unido	Bryant et al., 2021	1A	Revisão Sistemática, Meta-análise e Análise Sequencial	<p>Meta-análise de 15 estudos revelou que a ivermectina reduziu o risco de morte em comparação com nenhuma ivermectina (razão de risco média 0,38, intervalo de confiança de 95% 0,19-0,73; n = 2438; I² = 49%; evidência de certeza moderada).</p> <p>Este resultado foi confirmado em uma análise sequencial experimental usando o mesmo método DerSimonian-Laird que sustentou a análise não ajustada. Isso também foi robusto contra uma análise</p>	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34145166/	

					<p>sequencial experimental usando o método Biggerstaff-Tweedie.</p> <p>Evidências de baixa certeza descobriram que a profilaxia com ivermectina reduziu a infecção por COVID-19 em uma média de 86% (intervalo de confiança de 95% 79% -91%).</p> <p>Os resultados secundários forneceram menos evidências certas. Evidências de baixa certeza sugeriram que pode não haver benefício com ivermectina para "necessidade de ventilação mecânica", enquanto as estimativas de efeito para "melhora" e "deterioração" claramente favorecido pelo uso de ivermectina.</p> <p>Os eventos adversos graves foram raros entre os ensaios de tratamento e a evidência de nenhuma diferença foi avaliada como baixa certeza.</p> <p>A evidência sobre outros resultados secundários foi de certeza muito baixa.</p> <p>Portanto, evidências de certeza moderada mostram que grandes reduções nas mortes por COVID-19 são possíveis usando ivermectina. O uso de ivermectina no início do curso clínico pode reduzir os números que progridem para doença grave. A aparente segurança e baixo custo sugerem que a ivermectina provavelmente terá um impacto significativo na pandemia de SARS-CoV-2 em todo o mundo.</p>	
Austrália	Caly et al., 2021	5	Estudo in vitro	<p>Relato que a ivermectina, um antiparasitário aprovado pelo FDA que já demonstrou ter atividade antiviral de amplo espectro in vitro, é um inibidor do vírus causador (SARS-CoV-2), com uma única adição ao Vero-hSLAM células 2 h após a infecção com SARS-CoV-2 capazes de efetuar uma redução de ~ 5000 vezes no RNA viral em 48 h.</p>	<p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302011</p>	

				<p>A ivermectina, portanto, justifica uma investigação mais aprofundada para possíveis benefícios em humanos. A ivermectina é um inibidor do vírus causador do COVID-19 (SARS-CoV-2) in vitro.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Um único tratamento capaz de efetuar uma redução de ~ 5000 vezes no vírus em 48 h em cultura de células. •A ivermectina é aprovada pelo FDA para infecções parasitárias e, portanto, tem potencial para reaproveitamento. •A ivermectina está amplamente disponível devido à sua inclusão na lista modelo de medicamentos essenciais da OMS. 	
Nigéria	Babalola et al., 2021	2B	Ensaio clínico controlado randomizado cego, com 61 pacientes.	<p>30 pacientes receberam ivermectina 200 mcg/kg por dia durante cinco dias, enquanto 31 pacientes receberam terapia tripla de hidroxiquina, ivermectina e azitromicina (HIA). A análise de variância de medidas repetidas bidirecionais (RAMOVA) não mostrou diferença entre os dois grupos.</p> <p>No entanto, houve um efeito de tempo significativo (melhora ao longo do tempo) para SPO 2, gene Ct N, gene Ct E e estado clínico em ambos os grupos e reduções significativas nos marcadores inflamatórios no dia 7. (P <0,0001).</p> <p>Portanto, AZT + HCQ pode ser um adjuvante redundante na terapia com COVID-19. As melhorias observadas são provavelmente devidas, em grande parte, às ações virucida e antiinflamatória da ivermectina.</p>	doi:10.21203/rs.3.rs-950352/v1

Argentina	Krolewiecki et al., 2021	2B	Ensaio clínico randomizado controlado cego, com 45 pacientes hospitalizados.	<p>45 participantes foram recrutados (30 para IVM e 15 controles).</p> <p>Não houve diferença na redução da carga viral entre os grupos, mas uma diferença significativa foi encontrada em pacientes com níveis plasmáticos medianos de IVM mais elevados (72% IQR 59–77) versus controles não tratados (42% IQR 31–73) ($p = 0,04$).</p> <p>Os níveis médios de concentração plasmática de ivermectina correlacionados com a taxa de decaimento viral ($r: 0,047, p = 0,02$).</p> <p>Os eventos adversos foram semelhantes entre os grupos.</p> <p>Não foram observadas diferenças na evolução clínica no dia 7 e dia 30 entre os grupos.</p> <p>Portanto, uma atividade antiviral dependente da concentração de IVM oral de alta dose foi identificada em um regime de dosagem que foi bem tolerado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de ventilação mecânica 151,9% maior, RR 2,52, $p = 1,00$, controle de 0,0%, correção de continuidade devido a evento zero. • risco de progressão da doença 3,7% maior, RR 1,04, $p = 1,00$, controle de 7,1%. • taxa de decaimento viral 65,6% menor, RR 0,34, $p = 0,09$. 	doi:10.1016/j.eclinm.2021.100959
Egito	Aref et al., 2021	2B	Ensaio clínico randomizado controlado, com 114 pacientes.	<p>Dos pacientes incluídos confirmados com COVID-19 leve, 82 eram do sexo masculino (71,9%) e 32 do feminino (28,1%) com idade média de 45,1 anos.</p> <p>Os pacientes foram divididos em: grupo A compreendendo 57 pacientes recebeu spray nasal de nanosuspensão de ivermectina duas vezes ao dia mais o protocolo egípcio de tratamento para COVID-19 leve e o grupo B compreendendo 57 pacientes recebeu o protocolo egípcio apenas para COVID-19 moderado.</p>	doi:10.2147/IJN. S313093

					<p>No grupo A, 54 pacientes (94,7%) obtiveram 2 esfregaços nasofaríngeos negativos consecutivos na PCR em comparação com 43 pacientes (75,4%) no grupo B com $P = 0,004$.</p> <p>As durações de febre, tosse, dispneia e anosmia foram significativamente mais curtas no grupo A do que no grupo B, sem diferença significativa em relação à duração dos sintomas gastrointestinais.</p> <p>A duração do esfregaço nasofaríngeo negativo foi significativamente menor no grupo A do que no grupo B ($8,3 \pm 2,8$ dias versus $12,9 \pm 4,3$ dias; $P = 0,0001$).</p> <p>Portanto, o uso local de spray nasal de nanosuspensão mucoadesiva com ivermectina é seguro e eficaz no tratamento de pacientes com COVID-19 leve com rápida depuração viral e encurtando a duração da anosmia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • duração relativa da febre, 63,2% menor, tempo relativo 0,37, $p < 0,001$. • duração relativa da dispneia 56,4% menor, tempo relativo 0,44, $p < 0,001$. • duração relativa de anosmia 68,8% menor, tempo relativo 0,31, $p < 0,001$. • duração relativa da tosse 64,3% menor, tempo relativo 0,36, $p < 0,001$. • risco de não cura virológica, 78,6% menor, RR 0,21, $p = 0,004$. • tempo de infecção 35,7% menor, tempo relativo 0,64, $p < 0,001$. 	
Egito	Abd-Elsalam et al., 2021	2B	Ensaio clínico randomizado controlado aberto, com 164 pacientes hospitalizados.	Os pacientes foram randomizados em dois grupos, onde o Grupo 1 (grupo Ivermectina) incluiu pacientes que receberam ivermectina 12 mg uma vez ao dia por 3 dias com tratamento padrão e o Grupo 2 (grupo controle) incluiu pacientes que receberam protocolo	doi:10.1002/jmv.27122	

					<p>padrão de tratamento sozinho por 14 dias. Todos os pacientes foram acompanhados por 1 mês. Os pacientes do grupo ivermectina tiveram um tempo de internação hospitalar mais curto ($8,82 \pm 4,94$ dias) do que o grupo controle ($10,97 \pm 5,28$ dias), mas isso não foi estatisticamente significativo ($p = 0,085$).</p> <p>Três pacientes (3,7%) em cada grupo necessitaram de ventilação mecânica ($p = 1,00$).</p> <p>A taxa de mortalidade foi de três pacientes no grupo ivermectina (3,7%) versus quatro pacientes (4,9%) no grupo controle, sem qualquer diferença significativa entre os dois grupos ($p = 1,00$). Embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa em qualquer desfecho por doses de ivermectina (12 mg/dia por 3 dias); houve uma tendência observada de redução do tempo de internação hospitalar no grupo tratado com ivermectina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte 25,0% menor, RR 0,75, $p = 0,70$, • risco de ventilação mecânica, sem alteração, RR 1,00, $p = 1,00$, • tempo de internação 19,6% menor, tempo relativo 0,80, $p = 0,09$. 	
Índia	Mondal et al., 2021	2C	Estudo observacional retrospectivo, com 1470 profissionais de saúde.	<p>A prevalência de soroconversão assintomática foi de 15,8%.</p> <p>Soroconversores assintomáticos ($n = 208$) trabalhavam principalmente em hospitais mistos (com alas COVID-19 e não COVID-19, 57,7%), não eram médicos de profissão (enfermeiras -25,1%, outros - 51,4%).</p> <p>No entanto, para sintomático COVID-19 a infecção, trabalhando em COVID-19 dedicados hospitais, e DPOC h/ o pessoal foram fatores de risco positivos e a profilaxia com ivermectina um fator de risco negativo ($p < 0,03$).</p>	https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1471427	

					<p>Portanto, foi observado risco significativamente menor de COVID-19 sintomático com profilaxia de ivermectina.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de caso sintomático 87,9% menor, RR 0,12, $p = 0,006$. 	
Paquistão	Faisal et al., 2021	2C	Estudo transversal, com 100 pacientes.	<p>Os pacientes foram divididos em dois grupos por amostragem aleatória sistemática:</p> <p>Grupo A: que recebeu azitromicina (AZM) (500mg uma vez ao dia por 5 dias),</p> <p>Grupo B: que recebeu Ivermectina (12mg uma vez ao dia por 5 dias) e AZM (500 mg uma vez por dia durante 5 dias).</p> <p>No grupo A, os sintomas de 34% dos pacientes começaram a desaparecer durante 3-5 dias (média \pm DP, $4,86 \pm 0,42$ dias) após a terapia, desapareceram durante 6-8 dias ($7,18 \pm 0,37$) em 28% dos pacientes, 22% ficaram sem sintomas durante 9-10 dias ($10,12 \pm 0,12$) e 16% levaram >10 dias para se tornarem sem sintomas ($12 \pm 0,26$).</p> <p>Da mesma forma, 52% dos pacientes do grupo B foram aliviados durante 3-5 dias ($4,01 \pm 0,32$) de terapia, 36% ficaram sem sintomas durante 6-8 dias ($6,32 \pm 0,14$), os sintomas de 8% desapareceram durante 9-10 dias ($9,06 \pm 0,25$) e 4% levaram >10 dias ($11 \pm 0,0$) para se tornarem livres de sintomas.</p> <p>Portanto, a combinação de ivermectina e azitromicina foi mais eficaz em tornar os pacientes livres de sintomas do que a azitromicina sozinha.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de não recuperação 68,4% menor, RR 0,32, $p = 0,005$. risco de não recuperação 27,3% menor, RR 0,73, $p = 0,11$. 	doi:10.29309/TPMJ/2021.28.05.5867	

	Paquistão	Ahsan et al., 2021	4	Série de casos, com 165 pacientes hospitalizados	<p>Dos 165 pacientes com COVID-19, 79,4% se recuperaram e tiveram alta com sucesso, enquanto 20,6% dos pacientes internados morreram. A idade média dos pacientes foi de $56,03 \pm 15,96$ anos, sendo a maioria do sexo masculino (55,1%).</p> <p>O tratamento com tocilizumabe, remdesivir, doxiciclina, ivermectina, enoxaparina sódica e esteroides foi considerado opções de tratamento potencialmente eficazes em termos de redução da gravidade da COVID-19 e das chances de recuperação.</p> <p>Clinicamente, tocilizumabe, remdesivir, doxiciclina, ivermectina, enoxaparina sódica e esteróides foram identificados como opções terapêuticas potenciais para COVID-19 devido à sua capacidade de alterar a gravidade associada à doença e a taxa de recuperação.</p> <ul style="list-style-type: none"> • tratamento não foi baseado na gravidade, e sim distribuído igualmente para casos leves e graves. • risco de morte, 50,0% menor, RR 0,50, $p = 0,03$. 	doi:10.7759/cureus.14761
	França	Loue et al., 2021	4	Relato de Caso	<p>Dos 25 pacientes PCR-positivos, 10 optaram por fazer o tratamento ivermectina (IVM) (grupo 1) e 15 optaram por não fazer o tratamento IVM (grupo 2). Os pacientes do grupo 1 receberam uma dose única de 200 microgramas/kg de peso corporal.</p> <p>O estudo indicou menor mortalidade com o uso da ivermectina, principalmente nos casos mais graves.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte 70,0% menor, RR 0,30, $p = 0,34$. • risco de COVID-19 caso grave 55,0% menor, RR 0,45, $p = 0,11$. 	doi:10.23937/2474-3658/1510202

República Dominicana	Morgenstern et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com profissionais de saúde.	<p>Em 28 dias de seguimento, foi observada proteção significativa da ivermectina prevenindo a infecção de SARS-CoV-2: 1,8% em comparação com aqueles que não a tomaram (6,6%; p-valor = 0,006), com risco redução de 74% (HR 0,26, IC 95% [0,10,0,71]). Portanto, foi observado casos significativamente menores com o tratamento, e nenhuma internação. Não houve efeitos colaterais graves.</p> <p>Na análise pós-hoc, como o grupo de tratamento descontinuou o tratamento ao longo do tempo, sua proteção também diminuiu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de internação, 80,0% menor, RR 0,20, p = 0,50. • risco de caso COVID-19 74,0% menor, RR 0,26, p = 0,008. 	doi:10.7759/cureus.17455
Cingapura	Seet et al., 2021	2B	Ensaio clínico aberto e randomizado, com 3037 pacientes de baixo risco.	<p>Quarenta grupos (cada um definido como andares individuais do dormitório) foram aleatoriamente designados para receber um regime de profilaxia de 42 dias de hidroxiquina oral (400 mg uma vez, seguido de 200 mg / dia), ivermectina oral (12 mg uma vez), povidona- spray de iodo para a garganta (3 vezes / dia, 270 µg / dia), combinação oral de zinco (80 mg / dia) / vitamina C (500 mg / dia) ou vitamina C oral, 500 mg / dia.</p> <p>Um total de 3.037 participantes assintomáticos (idade média, 33,0 anos; todos os homens) que eram soronegativos para SARS-CoV-2 no início do estudo foram incluídos na análise primária.</p> <p>O acompanhamento foi quase completo (99,6%).</p> <p>Em comparação com a vitamina C, reduções significativas de risco absoluto (% intervalos de confiança de 98,75%) foram observadas para hidroxiquina oral (21%, 2-42%) e spray para a garganta de iodopovidona (24%, 7-39%). Nenhuma</p>	doi:10.1016/j.jiid.2021.04.035

					<p>diferença estatisticamente significativa foi observada com a combinação oral de zinco / vitamina C (23%, -5 a + 41%) e ivermectina (5%, -10 a + 22%).</p> <p>As interrupções devido a efeitos colaterais foram maiores entre os participantes que receberam a combinação de zinco / vitamina C (6,9%), seguida por vitamina C (4,7%), iodopovidona (2,0%) e hidroxiclороquina (0,7%).</p> <p>Não houve internações nem mortes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de caso sintomático 49,8% menor, RR 0,50, $p = 0,01$ • risco de caso COVID-19 5,8% menor, RR 0,94, $p = 0,61$. 	
Índia	Mourya et al., 2021	2C	Estudo observacional, com 100 pacientes.	<p>O Grupo 1 recebeu 400 mg de hidroxiclороquina oral duas vezes ao dia com 500 mg de azitromicina uma vez ao dia.</p> <p>O Grupo 2 recebeu 400 mg de hidroxiclороquina duas vezes ao dia com 500 mg de azitromicina uma vez ao dia e ivermectina 12 mg uma vez ao dia.</p> <p>Quando finalizado o teste COVID-19, ele mostrou que a maioria dos pacientes foram considerados negativos no grupo 2, enquanto 94% foram considerados positivos no grupo 1. Essa diferença foi estatisticamente significativa com o valor de $p < 0,001$.</p> <p>Portanto, o tratamento com HCQ, azitromicina e ivermectina teve melhor taxa de sucesso em relação ao HCQ e azitromicina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de não cura virológica 89,4% menor, RR 0,11, $p < 0,001$. 	https://ijhcr.com/index.php/ijhcr/article/view/1263	
Argentina	Chahla et al., 2021	2B	Ensaio clínico randomizado controlado e aberto.	<p>Ambos os grupos eram semelhantes em idade, sexo e comorbidades.</p> <p>Foi observada redução significativa do percentual de participantes com sintomas (SDPF) no (grupo</p>	doi:10.21203/rs.3.rs-495945/v1	

					<p>tratamento) GE e grupo controle (GC) quando a avaliação clínica dos sintomas foi realizada do 5º ao 9º ($p = 0,005$).</p> <p>Quando a avaliação clínica foi realizada do 10º ao 14º dia não houve diferença significativa.</p> <p>Maior proporção de alta ambulatorial foi observada no GE (98,2%) vs. GC (86,1%) (p- Valor = 0,0007).</p> <p>O GE apresentou 8 vezes mais chance de receber alta do que o GC (IC 8 · 71 = [1 · 99, 38 · 12]; $p = 0 · 004$).</p> <p>O efeito do tratamento com ivermectina para obtenção de alta ambulatorial foi analisado pela regressão logística. Assim, a chance de obter alta ambulatorial independeu das variáveis sexo, idade e comorbidades. Portanto, o tratamento com ivermectina em pacientes ambulatoriais com doença leve de COVID-19 conseguiu reduzir levemente a SPP. Além disso, esse tratamento melhorou o quadro clínico para obtenção de alta ambulatorial, mesmo na presença de comorbidades. O tratamento com ivermectina poderia prevenir significativamente a evolução para estágios graves, uma vez que o GE não apresentou nenhum paciente com encaminhamento para internação crítica. Não houve mortes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de não alta 86,9% menor, RR 0,13, $p = 0,004$. 	
Brasil	Pott-Junior et al., 2021	2B	Ensaio clínico aberto e randomizado, com 32 pacientes.	<p>Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber tratamento padrão de cuidados (SOC) na admissão hospitalar; SOC mais ivermectina 100 mcg/kg; SOC mais ivermectina 200 mcg/kg; ou SOC mais ivermectina 400 mcg/kg.</p> <p>O tratamento com SOC em conjunto com ivermectina não resultou em quaisquer eventos adversos graves. Todos os pacientes exibiram uma redução na carga</p>	doi:10.1016/j.toxrep.2021.03.003	

					<p>viral de SARS-CoV-2 em 7 dias; no entanto, aqueles que receberam ivermectina tiveram uma diminuição mais consistente em comparação com o grupo SOC isolado, caracterizado por um tempo menor para a obtenção de dois testes consecutivos de RT PCR para SARS-CoV-2 negativos.</p> <p>Portanto, a ivermectina é segura em pacientes com SARS-CoV-2, reduzindo a sintomatologia e a carga viral da SARS-CoV-2. Este efeito antiviral parece depender da dose usada e, se confirmado em estudos futuros, sugere que a ivermectina pode ser um adjuvante útil para o tratamento SOC em pacientes com sintomas leves de COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de ventilação mecânica 85,2% menor, RR 0,15, $p = 0,25$ • risco de internação por UTI 85,2% menor, RR 0,15, $p = 0,25$ • melhora relativa no valor da TC 0,8% menor, RR 0,99, $p = 1,00$. • risco de não cura virológica 11,1% maior, RR 1,11, $p = 1,00$ • tempo para viral-, 16,7% menor, tempo relativo 0,83. 	
Egito	Elalfy et al., 2021	2B	Ensaio clínico controlado não randomizado, com 62 pacientes.	Dose: nitazoxanida 500 mg, ribavirina 1200 mg, ivermectina em dose de acordo com os seguintes esquemas de peso: menos de 60 kg ou 60-90 kg 3 tabelas (200-300 µg / kg) (6 mg cada tabela), 90-120 kg 4 tabelas (300-400 µg / kg), mais de 120 kg 5 tabelas (dose fixa de 30 mg); todas as doses de ivermectina administradas isoladamente após as refeições (devido à longa meia-vida de 12 a 54 h) foram administradas a cada 72 h até o final de 2 semanas, de acordo com cada caso; mais suplemento de zinco 30 mg duas vezes ao	doi:10.1002/jmv.26880	

					<p>dia.</p> <p>Os resultados mostraram que as taxas de eliminação foram de 0% e 58,1% no 7º dia e 13,7% e 73,1% no 15º dia no tratamento de suporte e grupos antivirais combinados, respectivamente.</p> <p>As taxas de depuração cumulativas no 15º dia são de 13,7% e 88,7% no tratamento de suporte e nos grupos antivirais combinados, respectivamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de não cura virológica 86,9% menor, RR 0,13, $p < 0,001$, tratamento 7 de 62 (11,3%), controle 44 de 51 (86,3%), dia 15. • risco de não cura virológica 58,1% menor, RR 0,42, $p < 0,001$, tratamento 26 de 62 (41,9%), controle 51 de 51 (100,0%), dia 7. 	
	Índia	Behera et al., 2021	2B	Estudo de coorte, com 3532 profissionais de saúde.	<p>A ingestão de duas doses de ivermectina oral (300 µg/kg/dose em intervalo de 72 horas) foi considerada como exposição.</p> <p>Dos 3.892 funcionários, 3.532 (90,8%) participaram do estudo. A captação de ivermectina foi de 62,5% e 5,3% para duas doses e dose única, respectivamente.</p> <p>Os participantes que fizeram profilaxia com ivermectina tiveram um risco menor de desenvolver sintomas sugestivos de infecção por SARS-CoV-2 (6% vs 15%).</p> <p>Os profissionais de saúde que tomaram duas doses de ivermectina oral tiveram um risco significativamente menor de contrair infecção por COVID-19 durante o mês seguinte (ARR 0,17; IC de 95%, 0,12-0,23).</p> <p>A redução do risco absoluto de infecção por SARS-CoV-2 foi de 9,7%.</p> <p>Apenas 1,8% dos participantes relataram eventos adversos, que foram leves e autolimitados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de caso COVID-19 83,0% menor, RR 0,17, $p < 0,001$, para os pacientes que receberam as duas doses. 	doi:10.7759/cureus.16897

					<ul style="list-style-type: none"> risco de caso COVID-19 4,0% maior, RR 1,04, $p = 0,85$, para os que recebem apenas a primeira dose. 	
México	Lima-Morales, 2021	2C	Estudo observacional, com 768 pacientes ambulatoriais.	<p>Quase 85% dos casos que receberam ivermectina, azitromicina, montelucaste e ácido acetilsalicílico (terapia "TNR4") se recuperaram em 14 dias, em comparação com 59% no grupo de comparação. A probabilidade de recuperação em 14 dias foi 3,4 vezes maior entre o grupo TNR4 do que no grupo de comparação.</p> <p>Os pacientes tratados com TNR4 tiveram um risco 75% e 81% menor de serem hospitalizados ou morrer, respectivamente, do que o grupo de comparação. Portanto, a terapia com TNR4 melhorou a recuperação e preveniu o risco de hospitalização e morte entre os casos COVID-19 ambulatoriais.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 77,7% menor, RR 0,22, $p < 0,001$ risco de ventilação mecânica, 51,9% menor, RR 0,48, $p = 0,15$ risco de internação, 67,4% menor, RR 0,33, $p < 0,001$ risco de não recuperação, 58,6% menor, RR 0,41, $p < 0,001$. 	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33578014/	
Índia	Mohan et al., 2021	1B	Ensaio clínico randomizado e controlado duplo-cego, com 157 pacientes hospitalizados.	<p>Entre os 157 pacientes randomizados, 125 foram incluídos na análise de intenção de tratar modificada. 40 pacientes cada foram designados para ivermectina 24 mg e 12 mg, e 45 pacientes para placebo. A negatividade do RT-PCR no dia 5 foi maior nos dois braços de ivermectina, mas não atingiu significância estatística (ivermectina 24 mg, 47,5%; braço de 12 mg, 35,0%; e braço de placebo, 31,1%; valor $p = 0,30$).</p>	doi:10.1016/j.jiac.2021.08.021	

				<p>O declínio da carga viral no dia 5 foi semelhante em cada braço.</p> <p>Não ocorreram eventos adversos graves.</p> <p>Portanto, em pacientes com COVID-19 leve e moderado, uma única administração oral de ivermectina não aumentou significativamente a negatividade da RT-PCR ou o declínio da carga viral no dia 5 de inscrição em comparação com o placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de não alta no dia 14, 62,5% menor, RR 0,38, $p = 0,27$, ivermectina 24mg. • risco de não alta no dia 14 43,8% menor, RR 0,56, $p = 0,49$, ivermectina 12mg. • risco de piora clínica 32,5% menor, RR 0,68, $p = 0,72$, ivermectina 24mg. • risco de piora clínica, 55,0% menor, RR 0,45, $p = 0,44$, ivermectina 12mg. • risco de não cura virológica 23,8% menor, RR 0,76, $p = 0,18$, ivermectina 24mg, dia 5. • risco de não cura virológica 5,6% menor, RR 0,94, $p = 0,82$, ivermectina 12 mg, dia 5. • risco de não cura virológica 10,3% menor, RR 0,90, $p=0,65$, ivermectina 24mg, dia 7. • risco de não cura virológica 3,2% maior, RR 1,03, $p=1,00$, ivermectina 12 mg, dia 7. 	
Irã	Shahbaznejad et al., 2021	2B	Ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado, com 69 pacientes.	<p>A duração média da dispneia foi de 2,6 (0,4) dias no grupo ivermectina e 3,8 (0,4) dias no grupo controle ($P = 0,048$).</p> <p>Além disso, a tosse persistente durou 3,1 (0,4) dias no grupo ivermectina em comparação com 4,8 (0,4) dias no grupo controle ($P = 0,019$).</p> <p>As durações médias de internação hospitalar foram 7,1 (0,5) dias versus 8,4 (0,6) dias nos grupos ivermectina e controle, respectivamente ($P = 0,016$).</p>	doi:10.1016/j.clinthera.2021.04.007

					<p>Além disso, a frequência de linfopenia diminuiu para 14,3% no grupo de ivermectina e não mudou no grupo de controle ($P = 0,007$).</p> <p>Foi observado menor tempo de recuperação interna com ivermectina.</p> <p>Não houve efeitos adversos.</p> <p>Houve uma morte no grupo de tratamento, o paciente estava em estado crítico na linha de base e morreu dentro de 24 horas após a internação.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 197,1% maior, RR 2,97, $p = 1,00$, o • risco de ventilação mecânica, 94,3% maior, RR 1,94, $p = 1,00$, <p>Estes dois últimos dados são do paciente que morreu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • tempo de recuperação, 31,6% menor, tempo relativo 0,68, $p = 0,05$ • tempo de recuperação 19,2% menor, tempo relativo 0,81, $p = 0,02$. • tempo de internação, 15,5% menor, tempo relativo 0,85, $p = 0,02$. 	
Turquia	Okumuş et al., 2021	2B	Ensaio clínico de fase 3, randomizado, controlado e cego, com 66 pacientes.	<p>Mutações que afetam o metabolismo da ivermectina foram detectadas em testes genéticos de seis (16,7%) pacientes no grupo de estudo e eles foram excluídos do estudo.</p> <p>Ao final do período de acompanhamento de 5 dias, a taxa de melhora clínica foi de 73,3% (22/30) no grupo de estudo e de 53,3% (16/30) no grupo controle ($p = 0,10$).</p> <p>Ao final do estudo, a mortalidade se desenvolveu em 6 pacientes (20%) no grupo de estudo e em 9 (30%) pacientes no grupo controle ($p = 0,37$).</p> <p>No final do período de acompanhamento, os valores médios da saturação capilar periférica de oxigênio</p>	doi:10.1186/s12879-021-06104-9	

					<p>(SpO₂) dos grupos de estudo e controle foram 93,5 e 93,0%, respectivamente.</p> <p>As relações pressão parcial de oxigênio (PaO₂) / FiO₂ foram determinadas como 236,3 ± 85,7 e 220,8 ± 127,3 nos grupos de estudo e controle, respectivamente. Enquanto a contagem de linfócitos sanguíneos foi maior no grupo de estudo em comparação ao grupo controle (1698 ± 1438 e 1256 ± 710, respectivamente) ao final do período de acompanhamento (p = 0,24); a redução nos níveis séricos de proteína C reativa (PCR), ferritina e dímero D foi mais pronunciada no grupo de estudo (p = 0,02, p = 0,005 e p = 0,03 , respectivamente).</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte 33,3% menor, RR 0,67, p = 0,55 • risco de não melhora no dia 10 42,9% menor, RR 0,57, p = 0,18. • risco de não melhora no dia 5 15,8% menor, RR 0,84, p = 0,60 • risco de não cura virológica 80,0% menor, RR 0,20, p = 0,02. 	
Argentina	Chahla et al., 2021	2B	Ensaio clínico randomizado controlado, com 234 profissionais de saúde.	<p>O grupo experimental recebeu ivermectina por via oral 2 comprimidos de 6 mg a cada 7 dias e iota-carragenina 6 pulverizações por dia durante 4 semanas.</p> <p>O número de indivíduos que foram diagnosticados com COVID-19 no grupo tratamento (GE) foi menor do que os indivíduos do grupo controle (GC) (valor P=0,0001). No geral, 19 pacientes apresentaram sintomas leves, 4 estavam no GE, enquanto 15 estavam no GC (valor P = 0,001).</p> <p>A probabilidade de adoecer com COVID-19 foi significativamente menor no GE [OR 0,13, intervalo de confiança de 95% (IC) 0,03–0,40; Valor P = 0,0001].</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de caso moderado/grave, 95,2% menor, RR 0,05, p = 0,002. 	doi:10.1097/MJT.0000000000001433	

					<ul style="list-style-type: none"> risco de caso COVID-19 84,0% menor, RR 0,16, $p = 0,004$. 	
	Índia	Ravikirti et al., 2021	1B	<p>Ensaio duplo-cego randomizado controlado. com 112 pacientes leves e moderados.</p>	<p>No dia 1 e 2 inscrição pós, os pacientes no grupo de intervenção recebeu 12 mg de ivermectina, enquanto os pacientes no braço sem intervenção receberam comprimidos de placebo.</p> <p>23,6% dos pacientes no braço de intervenção e um 31,6% no braço de placebo foram testados com reação em cadeia da polimerase da transcriptase reversa (RTPCR) negativa para SARS-CoV-2 no 6º dia.</p> <p>Todos os pacientes do grupo ivermectina tiveram alta com sucesso. Em comparação, o mesmo para o grupo de placebo foi de 93%. Essa diferença foi considerada estatisticamente significativa (RR: 1,1; IC 95%; 1,0-1,2; $p = 0,045$).</p> <p>Portanto, a inclusão de ivermectina no regime de tratamento de pacientes com COVID-19 leve a moderado não pode ser afirmada com certeza com base nos resultados do nosso estudo, uma vez que mostrou apenas um benefício marginal na alta hospitalar com sucesso, sem outros benefícios observados.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte 88,7% menor, RR 0,11, $p = 0,12$ risco de ventilação mecânica 79,3% menor, RR 0,21, $p = 0,10$ risco de internação por UTI 13,6% menor, RR 0,86, $p = 0,80$. risco de não alta hospitalar 88,7% menor, RR 0,11, $p = 0,12$ risco de não cura virológica, 11,6% maior, RR 1,12, $p = 0,35$. 	doi:10.18433/jpps32105

	Nigéria	Babalola et al., 2021	2B	Ensaio clínico randomizado controlado, com 62 pacientes.	<p>Os pacientes foram randomizados para três grupos de tratamento. (A) regime IV de 6 mg, (B) regime IV de 12 mg (administrado Q84 h por 2 semanas) (C, controle) Lopinavir / Ritonavir. Todos os grupos mais o padrão de cuidado.</p> <p>A negatividade dos Dias para COVID (DTN) foi significativamente e dependente da dose reduzida por IV (P = 0,0066).</p> <p>O DTN para o controle foi = 9,1 +/- 5,2, para A 6,0 +/- 2,9 e para B 4,6 +/- 3,2.</p> <p>ANOVA de medidas repetidas de duas vias de pontuações COVID 19 +/- classificadas em 0, 84, 168 e 252h mostraram um efeito significativo de tratamento IV (P = 0,035) e efeito de tempo (P <0,0001).</p> <p>IV também tendeu a aumentar SPO2% em comparação com os controles, P = 0,073, 95% CI — 0,39 a 2,59 e aumento da contagem de plaquetas em comparação com C (P = 0,037) 95% CI 5,55—162,55 x 10³ / ml.</p> <p>O aumento da contagem de plaquetas foi inversamente correlacionado com DTN (r = -0,52, P = 0,005).</p> <p>Nenhum evento adverso foi relatado.</p> <p>Portanto, o estudo mostrou um efeito estatisticamente significativo e dose-dependente de ivermectina na redução do tempo para PCR+.</p> <ul style="list-style-type: none"> • estudo não relata mortalidade, internação, progressão, recuperação. • risco de positividade, no dia 5, 63,9% menor, RR 0,36, p = 0,11 • risco de não cura virológica, 58,0% menor, RR 0,42, p = 0,01, tratamento 20, 12mg. • risco de não cura virológica, 40,5% menor, RR 0,60, p = 0,12, 6mg • tempo para negatividade 49,2% menor, tempo relativo 0,51, p = 0,02, 12mg • tempo para negatividade, 34,4% menor, tempo 	doi:10.1093/qjmed/hcab035
--	---------	--------------------------	----	--	---	---------------------------

					relativo 0,66, $p = 0,08$, 6mg.	
Bangladesh	Alam et al., 2020	2C	Estudo observacional, com 118 profissionais de saúde.	<p>73,3% indivíduos do grupo de controle foram positivos para COVID-19, enquanto apenas 6,9% do grupo experimental foram diagnosticados com COVID-19 (p-valor $<0,05$).</p> <p>Portanto, a ivermectina, uma droga aprovada pela FDA, segura, barata e amplamente disponível, deve ser submetida a testes em grande escala em todo o mundo para verificar sua eficácia como profilaxia pré-exposição para COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> redução de 91% nos casos COVID-19 com profilaxia de ivermectina. RR 0,094, $p < 0,0001$. 	doi:10.24018/ejmed.2020.2.6.599	
Paquistão	Ghuri et al. 2020	3B	Estudo caso-controle, com 95 pacientes.	<p>Um total de 41 pacientes pertenciam ao Grupo B, enquanto 54 pacientes pertenciam ao Grupo A.</p> <p>Os controles (Grupo-A) receberam AZI + HCQ por sete dias enquanto os casos (Grupo-B) receberam IVER + AZI + HCQ por seis dias.</p> <p>O Grupo B teve um período de febre consistente e significativamente menor nos dias 5, 7, 10 e 14, onde a regressão logística mostrou IVER como o principal fator subjacente (Exp B 49,55; $p < 0,01$).</p> <p>A análise de sobrevida de Kaplan-Meier mostrou que o Grupo A teve uma doença febril prolongada ($p < 0,01$).</p> <p>Portanto, o uso de ivermectina está associado à redução da duração da doença febril em COVID-19 em ambiente ambulatorial, potencialmente salvando vidas preciosas, reduzindo a carga direta nas instalações de saúde e evitando altos custos de gestão em um ambiente comunitário.</p> <ul style="list-style-type: none"> duração da febre, 98,0% menor, tempo relativo 	doi:10.46998/IJCMCR.2021.13.000320	

					0,02, $p < 0,001$.	
Espanha	Chaccour et al., 2020	2B	Ensaio clínico piloto, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, com 24 pacientes.	<p>Dose: ivermectina 400 mcg/kg, dose única.</p> <p>No dia 7, não houve diferença na proporção de pacientes positivos para PCR.</p> <p>O grupo de ivermectina apresentou cargas virais inferiores não estatisticamente significativas no dia 4 e no dia 7 pós-tratamento, bem como títulos de IgG mais baixos no dia 21 pós-tratamento.</p> <p>Os pacientes no grupo da ivermectina se recuperaram mais cedo da hiposmia / anosmia (76 vs 158 pacientes-dia; $p < 0,001$).</p> <p>Foi notada uma redução significativa da carga viral e melhora dos sintomas com ivermectina.</p> <p>Portanto, Entre os pacientes com COVID-19 não grave e sem fatores de risco para doença grave que receberam uma dose única de 400 mcg/kg de ivermectina em 72 horas após o início da febre ou tosse, não houve diferença na proporção de positivos para PCR. No entanto, houve uma redução acentuada de anosmia/hiposmia autorreferidos, uma redução da tosse e uma tendência para diminuir as cargas virais e os títulos de IgG mais baixos, o que justifica a avaliação em ensaios maiores.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de sintomas 96,0% menor, RR 0,04, $p < 0,05$, • carga viral 94,6% menor, carga relativa 0,05, $p < 0,01$, • risco de não cura virológica, 8,0% menor, RR 0,92, $p = 1,00$. 	doi:10.1016/j.eclinm.2020.100720	

	Bangladesh	Ahmed et al., 2020	2B	Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado, com 72 pacientes.	<p>Os pacientes foram designados a um dos três grupos: ivermectina oral sozinha (12 mg uma vez ao dia por 5 dias), ivermectina oral em combinação com doxiciclina (12 mg de ivermectina em dose única e 200 mg de doxiciclina em dia 1, seguido por 100 mg a cada 12 h durante os próximos 4 dias), e um grupo de controle com placebo.</p> <p>Os sintomas clínicos de febre, tosse e dor de garganta foram comparáveis entre os três grupos.</p> <p>A depuração virológica foi anterior no braço de tratamento com ivermectina de 5 dias em comparação com o grupo de placebo (9,7 dias vs 12,7 dias; $p = 0,02$), mas este não foi o caso para o braço ivermectina + doxiciclina (11,5 dias; $p = 0,27$).</p> <p>Não houve eventos adversos graves a medicamentos registrados no estudo.</p> <p>Um curso de 5 dias de ivermectina foi considerado seguro e eficaz no tratamento de pacientes adultos com COVID-19 leve.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de sintomas não resolvidos 85,0% menor, RR 0,15, $p = 0,09$, no tratamento com ivermectina • risco de sintomas não resolvidos 62,7% menor, RR 0,37, $p = 0,35$, tratamento com ivermectina + doxiciclina. • risco de não cura virológica 75,6% menor, RR 0,24, $p = 0,03$, tratamento com ivermectina. • risco de não cura virológica 56,5% menor, RR 0,43, $p = 0,22$, no tratamento com ivermectina + doxiciclina. • risco de não cura virológica 63,0% menor, RR 0,37, $p = 0,02$, tratamento com ivermectina. • risco de não cura virológica, 41,2% menor, RR 0,59, $p = 0,19$, tratamento com ivermectina + doxiciclina. 	doi:10.1016/j.jiid.2020.11.191
--	------------	-----------------------	----	--	--	--------------------------------

					<ul style="list-style-type: none"> • tempo para teste negativo 23,6% menor, tempo relativo 0,76, $p = 0,02$, tratamento com ivermectina • tempo para teste negativo 9,4% menor, tempo relativo 0,91, $p = 0,27$, tratamento com ivermectina + doxiciclina. • tempo de internação 1,0% menor, tempo relativo 0,99, ivermectina • tempo de internação 4,1% maior, tempo relativo 1,04, ivermectina + doxiciclina. 	
França	Bernigaud et al., 2020	2B	Estudo de coorte, com 69 residentes de um asilo francês.	<p>Sessenta e nove residentes (incluindo o residente-1) e 52 funcionários do EHPAD-A receberam ivermectina (IVM): idade mediana de 90 anos, 78,3% mulheres, 98,6% pelo menos uma comorbidade em risco de COVID-19 Grave.</p> <p>11 indivíduos apresentaram COVID-19 provável ou certo (7/69 residentes e 4/52 funcionários, frequência 10,1%).</p> <p>Dos residentes, 90,9% (10/11) apresentavam COVID-19 mínimo, sem oxigênio ou internação, sem óbito.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte 99,4% menor, RR 0,006, $p = 0,08$ • risco de caso COVID-19 55,1% menor, RR 0,45, $p = 0,01$. 	doi:10.1016/j.annder.2020.09.231	
USA	Hellwig et al., 2020	5	Revisão Bibliográfica	<p>É mostrado que os países com administração em massa de medicamentos de rotina de quimioterapia profilática, incluindo ivermectina, têm uma incidência significativamente menor de COVID-19.</p> <p>O uso profilático de ivermectina contra infecções parasitárias é mais comum na África e, portanto, mostra-se que a correlação relatada é altamente significativa tanto quando comparada entre as nações</p>	doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106248	

					<p>africanas quanto em um contexto mundial. Isso pode estar relacionado à capacidade da ivermectina de inibir a replicação do SARS-CoV-2, o que provavelmente leva a taxas de infecção mais baixas. No entanto, devem existir outras vias para explicar a persistência de tal efeito inibitório depois que os níveis séricos de ivermectina diminuíram. Sugere-se que a ivermectina seja avaliada para uso profilático off-label.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de caso COVID-19 78,0% menor, RR 0,22, $p < 0,02$ • COVID-19 80,0% menor, RR 0,20, $p < 0,001$. 	
	Índia	Spoorthi et al., 2020	2C	Estudo observacional, com 100 pacientes.	<p>Combinação Ivermectina - Doxiciclina . Os resultados mostraram redução significativa não apenas no tempo médio de internação ($3,70 \pm 2,27$ dias vs $4,69 \pm 2,3$ dias), mas também na resolução completa dos sintomas de internação ($6,67 \pm 2,01$ dias vs $4,69 \pm 2,3$ dias).</p> <p>Em um pequeno subconjunto de 10 pacientes, o RT-PCR para COVID foi testado no 10º dia após o início dos sintomas em ambos os grupos e não houve diferença a ser encontrada.</p> <p>Não houve diferença significativa no perfil de efeitos colaterais de nenhum dos grupos.</p> <p>O estudo apóia os benefícios da utilização da combinação de doxiciclina e ivermectina na infecção por COVID-19 leve a moderada em termos de recuperação precoce com base no tempo de resolução dos sintomas e na duração média de internação hospitalar .</p> <ul style="list-style-type: none"> • tempo de recuperação 21,1% menor, tempo relativo 0,79, $p = 0,03$ • tempo de internação, 15,5% menor, tempo 	<p>https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-896543</p>

					relativo 0,84, $p = 0,01$.	
Espanha	Camprubi et al., 2020	2C	Estudo observacional retrospectivo, com 26 pacientes.	Dose: 200µg/kg de ivermectina após 12 dias do início dos sintomas. A ivermectina demonstrou recentemente eficácia contra o SARS-CoV-2 in vitro. Os autores sugerem que a dose é muito baixa e recomendam a avaliação de doses mais altas. Todos os pacientes receberam HCQ, o que pode reduzir o benefício potencial para a adição de ivermectina.	doi:10.1371/journal.pone.0242184	
Brasil	Cadegiani et al., 2020	2C	Estudo observacional.	Uso de nitazoxanida, ivermectina e hidroxiclороquina. O grupo ativo (GA) consistiu em pacientes inscritos no Pré-AndroCoV-Trial (n = 585). Grupo controle 1 (CG1) consistiu em um grupo obtido retrospectivamente de pacientes não tratados da mesma população (n = 137), e o Grupo Controle 2 (CG2) resultou de uma previsão precisa de desfechos clínicos com base em uma revisão completa e estruturada de artigos indexados e declarações oficiais. Comparado com CG1 e CG2, o GA apresentou redução de 31,5-36,5% na eliminação viral ($p < 0,0001$), 70-85% na duração da doença ($p < 0,0001$) e 100% nas complicações respiratórias, hospitalização, ventilação mecânica, óbitos e manifestações pós-COVID ($p < 0,0001$ para todos). Para cada 1000 casos confirmados para COVID-19, pelo menos 70 hospitalizações, 50 ventilações mecânicas e cinco mortes foram evitadas. Os benefícios da combinação da detecção precoce de COVID-19 e abordagens farmacológicas iniciais foram consistentes e surpreendentes quando comparados	doi:10.1016/j.nmni.2021.100915	

					<p>aos grupos não tratados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte 78,3% menor, RR 0,22, $p = 0,50$ • risco de ventilação mecânica 94,2% menor, RR 0,06, $p = 0,005$ • risco de internação, 98,0% menor, RR 0,02, $p < 0,001$. 	
República Dominicana	Morgenstern et al., 2020	2B	Estudo de coorte, com 3099 pessoas.	<p>Dose: ivermectina na dose oral semanal de 0,2 mg/kg. Em 28 dias de seguimento, foi observada proteção significativa da ivermectina prevenindo a infecção de SARS-CoV-2: 1,8% em comparação com aqueles que não a tomaram (6,6%; p-valor = 0,006), com risco redução de 74% (HR 0,26, IC 95% [0,10,0,71]). Portanto, esses resultados sugerem que o uso compassivo de ivermectina semanal pode ser uma opção como método preventivo em profissionais de saúde e como um complemento às imunizações. Não foram relatados efeitos colaterais graves com o uso de ivermectina.</p>	doi: 10.7759 / cureus.17455	
Índia	Behera et al., 2020	3B	Estudo de caso-controle, com 372 profissionais da saúde.	<p>A profilaxia com ivermectina foi realizada por 76 controles e 41 casos. A profilaxia de duas doses com ivermectina (AOR 0,27, IC 95%, 0,15–0,51) foi associada a uma redução de 73% da infecção por SARS-CoV-2 entre os profissionais de saúde no mês seguinte. Tipo de domicílio, serviço COVID, profilaxia com ivermectina em dose única, profilaxia com vitamina C e profilaxia com hidroxicloroquina não foram associados à infecção por SARS-CoV-2. A profilaxia de duas doses com ivermectina em uma dose de 300 µg/kg com um intervalo de 72 horas foi associada a uma redução de 73% da infecção por SARS-CoV-2 entre os profissionais de saúde no mês</p>	doi:10.1371/journal.pone.0247163	

				<p>seguinte.</p> <p>A quimioprofilaxia tem relevância na contenção da pandemia.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de caso COVID-19 53,8% menor, RR 0,46, $p < 0,001$, modelo 2 2+ de regressão logística condicional. risco de caso COVID-19, 44,5% menor, RR 0,56, $p = 0,007$, análise de par correspondido. 	
Brasil	Szente Fonseca et al., 2020	2B	Estudo de coorte, com 717 pacientes.	<p>O uso de hidroxiquina (HCQ), prednisona ou ambos reduziu significativamente o risco de hospitalização em 50-60%.</p> <p>Magnitudes semelhantes de risco reduzido com HCQ e uso de prednisona foram observadas para o risco de mortalidade, embora não fossem significativos por causa de apenas 11 mortes entre os 717 pacientes.</p> <p>Não foram observadas arritmias cardíacas que necessitassem de interrupção da medicação para qualquer um dos medicamentos.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de internação 13,9% maior, RR 1,14, $p = 0,53$. 	doi:10.1016/j.tmaid.2020.101906
Iraque	Hashim et al., 2020	2B	Ensaio clínico randomizado, com 70 pacientes.	<p>Dose: 200µg/kg no 1° e 2° dia, e alguns receberam uma 3° dose no dia 8.</p> <p>Entre todos os pacientes e entre os graves, 3/70 (4,28%) e 1/11 (9%), respectivamente, progrediram para um estágio mais avançado da doença no grupo Ivermectina-Doxiciclina versus 7/70 (10%) e 7 / 22 (31,81%), respectivamente no grupo controle ($P > 0,05$).</p> <p>A taxa de mortalidade foi 0/48 (0%), 0/11 (0%) e 2/11 (18,2%) em pacientes com COVID-19 leve a moderado, grave e crítico, respectivamente no grupo Ivermectina-Doxiciclina versus 0 / 48 (0%) e 6/22 (27,27%) em pacientes com COVID-19 leve a moderado e grave,</p>	https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.26.20219345v1.full-text

					<p>respectivamente no grupo de terapia padrão ($p = 0,052$).</p> <p>O tempo médio de recuperação foi de 6,34, 20,27 e 24,13 dias em pacientes com COVID-19 leve-moderado, grave e crítico, respectivamente no grupo Ivermectina-Doxiciclina versus 13,66 e 24,25 dias em pacientes com COVID-19 leve-moderado e grave, respectivamente no grupo de terapia padrão ($P < 0,01$). Portanto, a ivermectina com doxiciclina reduziu o tempo de recuperação e a porcentagem de pacientes que progrediram para um estágio mais avançado da doença; além disso, a ivermectina com doxiciclina reduziu a taxa de mortalidade em pacientes graves de 22,72% para 0%; no entanto, 18,2% dos pacientes gravemente enfermos morreram com terapia com ivermectina e doxiciclina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte 91,7% menor, RR 0,08, $p = 0,03$ • risco de morte 67,1% menor, RR 0,33, $p = 0,16$ • risco de progressão da doença 83,1% menor, RR 0,17, $p = 0,07$, , excluindo pacientes críticos não randomizados. • risco de progressão da doença 57,4% menor, RR 0,43, $p = 0,20$, incluindo pacientes críticos que sempre foram alocados para tratamento. • tempo de recuperação 40,7% menor, tempo relativo 0,59, $p < 0,001$. 	
EUA	Rajter et al., 2020	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 280 pacientes hospitalizados.	<p>Dose: única, de 200µg/kg.</p> <p>Dos 280 pacientes, 173 tratados com ivermectina e 107 sem ivermectina, foram revisados.</p> <p>A maioria dos pacientes em ambos os grupos também recebeu hidroxiclороquina, azitromicina ou ambos.</p> <p>A análise univariada mostrou mortalidade mais baixa no grupo ivermectina (15,0% vs 25,2%; OR, 0,52; IC 95%,</p>	doi:10.1016/j.chest.2020.10.009	

					<p>0,29-0,96; $P = 0,03$).</p> <p>A mortalidade também foi menor entre os pacientes tratados com ivermectina com envolvimento pulmonar grave (38,8% vs 80,7%; OR, 0,15; IC de 95%, 0,05-0,47; $P = 0,001$).</p> <p>Não foram encontradas diferenças significativas nas taxas de extubação (36,1% vs 15,4%; OR, 3,11; IC 95%, 0,88-11,00; $P = 0,07$) ou tempo de internação. Após o ajuste multivariado para fatores de confusão e riscos de mortalidade, a diferença de mortalidade permaneceu significativa (OR, 0,27; IC de 95%, 0,09-0,80; $P = 0,03$).</p> <p>Portanto, o tratamento com ivermectina foi associado a uma mortalidade mais baixa durante o tratamento de COVID-19, especialmente em pacientes com envolvimento pulmonar grave.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte 46,0% menor, RR 0,54, $p = 0,04$ • risco de morte 66,9% menor, RR 0,33, $p = 0,03$ • risco de ventilação mecânica 63,6% menor, RR 0,36, $p = 0,10$. 	
Bangladesh	Mahmud et al., 2020	1B	Ensaio clínico randomizado, cego, controlado, com 556 pacientes.	<p>Dose: única de ivermectina 12 mg e doxiciclina 100 mg, duas vezes ao dia, por 5 dias.</p> <p>Entre 556 pacientes selecionados, 400 foram inscritos e 363 completaram o acompanhamento.</p> <p>A idade média dos pacientes era de 40 anos e 59% eram homens.</p> <p>O tempo médio de recuperação foi de 7 (4-10, grupo de tratamento) e 9 (5-12, grupo de placebo) dias (taxa de risco, 0,73; intervalo de confiança de 95%, 0,60-0,90).</p> <p>O número de pacientes com uma recuperação ≤ 7 dias foi de 61% (grupo de tratamento) e 44% (grupos de placebo) (razão de risco, 0,06; intervalo de confiança de 95%, 0,04-0,09).</p>	doi:10.5061/dryad.qjq2bvqf6	

					<p>A proporção de pacientes que permaneceram RT-PCR positivos no dia 14 e cuja doença não progrediu foi significativamente menor no grupo de tratamento do que no grupo de placebo.</p> <p>Portanto, pacientes com infecção por COVID-19 leve a moderada tratados com ivermectina mais doxiciclina se recuperaram mais cedo, tinham menos probabilidade de progredir para doença mais grave e eram mais propensos a ser COVID-19 negativo por RT-PCR no dia 14.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte 85,7% menor, RR 0,14, $p = 0,25$ • risco de progressão da doença 57,0% menor, RR 0,43, $p < 0,001$ • risco de não recuperação, 94,0% menor, RR 0,06, $p < 0,001$. • risco de não recuperação 38,5% menor, RR 0,61, $p = 0,005$ • risco de não recuperação, 96,0% menor, RR 0,04, $p < 0,001$ • tempo de recuperação, 27,0% menor, RR 0,73, $p = 0,003$ • risco de não cura virológica, 39,0% menor, RR 0,61, $p = 0,002$. 	
Índia	Chachar et al., 2020	2B	Ensaio clínico randomizado controlado aberto, com 50 pacientes.	<p>A média de idade dos participantes foi de 40 anos. 60 ± 17 e desses 31 (62%) eram do sexo masculino e 19 (38%) do feminino.</p> <p>Tosse foi observada mais no grupo caso ($p = 0,049$). Febre, mialgias e dispneia foram os sintomas mais comuns em ambos os grupos ($p = 1,000$).</p> <p>Diarréia e vômitos foram mais comuns no grupo controle ($p = 0,0001$, $p = 0,042$ respectivamente).</p> <p>No acompanhamento no dia 7, os pacientes foram estratificados como assintomáticos e sintomáticos.</p>	doi:10.18483/ijSci.2378	

					<p>Entre o grupo de casos, de 25 pacientes, 16 (64%) pacientes eram assintomáticos e o restante dos 9 (36%) pacientes eram assintomáticos.</p> <p>No grupo controle, de 25 pacientes, 15 (60%) pacientes eram assintomáticos e o restante dos 10 (40%) pacientes eram assintomáticos. valor de p (0,500). Estatisticamente, não houve diferença significativa entre o grupo de casos que recebeu ivermectina juntamente com o tratamento sintomático e o grupo de controle que recebeu apenas tratamento sintomático sem ivermectina, ser assintomático no dia 7 no acompanhamento. valor p (0,500)</p> <p>Não foi encontrado diferença estatisticamente significativa no 7º dia de tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de não recuperação no dia 7, 10,0% menor, RR 0,90, $p = 0,50$. 	
Argentina	Carvallo et al., 2020	2C	Estudo observacional, com ivermectina, dexametasona, aspirina e enoxaparin.	<p>O estudo concluiu não ter tido internação para casos leves e menor mortalidade para pacientes moderados/graves.</p> <p>Dosagem 36mg dias 1, 8, dose variada dependendo da condição do paciente - leve 24mg, moderado 36mg, grave 48 mg, este estudo usa vários tratamentos no braço do tratamento (combinados com dexametasona, enoxaparina e aspirina) - os resultados dos tratamentos individuais podem variar.</p> <ul style="list-style-type: none"> pacientes moderados/graves 85,4% menor, RR 0,15, $p = 0,08$. 	https://www.longdom.org/open-access/workplace-sexual-harassment-in-sexual-and-reproductive-services-a-preliminary-crosssectional-study.pdf	
Bangladesh	Podder et al., 2020	2B	Ensaio clínico randomizado controlado aberto, com 32 pacientes tratados com ivermectina e 30 controles.	<p>Tempo total de recuperação desde o início dos sintomas até a resolução completa dos sintomas dos pacientes no braço de intervenção foi de $10,09 \pm 3,236$ dias, em comparação com $11,50 \pm 5,32$ dias no braço de controle (IC 95% -0,860,3,627, $p > 0,05$) e não foi</p>	http://imcjms.com/registration/download_pdf/353	

					<p>significativamente diferente.</p> <p>O tempo médio de recuperação após a inscrição no braço de intervenção foi de $5,31 \pm 2,48$ dias, que também não diferiu significativamente do braço de controle de $6,33 \pm 4,23$ dias (IC 95% - 0,766, 2,808, $p > 0,05$).</p> <p>A repetição de RT-PCR não foi significativamente diferente entre os braços de controle e intervenção (controle 90% vs intervenção 95%, $p > 0,05$).</p> <ul style="list-style-type: none"> tempo de recuperação 16,1% menor, tempo relativo 0,84, $p = 0,34$. 	
Índia	Kishoria et al., 2020	2B	Ensaio clínico randomizado controlado aberto, com 32 pacientes	<p>Não houve diferenças significativas.</p> <p>A população de pacientes é tendenciosa porque o estudo recrutou pacientes que não responderam ao tratamento padrão.</p> <p>Os autores não especificam o atraso no tratamento, mas é provável que seja porque os pacientes já haviam sido submetidos ao tratamento padrão.</p>	doi:10.36106/paripex/4801859	
África	Shouman et al., 2020	2B	Ensaio clínico randomizado controlado aberto, com 203 pacientes tratados com ivermectina e 101 pacientes de controle.	<p>15 contatos (7,4%) desenvolveram COVID-19 no braço da ivermectina em comparação com 59 (58,4%) no braço de não intervenção ($p < 0,001$).</p> <p>A taxa de proteção para ivermectina foi mais proeminente em contatos com menos de 60 anos de idade (6,2% infectados em comparação para 58,7% se nenhum tratamento).</p> <p>Os efeitos colaterais da ivermectina foram relatados em 5,4%; eles eram leves.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de caso sintomático 91,3% menor, RR 0,09, $p < 0,001$ risco de COVID-19 caso grave 92,9% menor, RR 0,07, $p = 0,002$. 	doi:10.7860/JCDR/2020/46795.0000	

	México	Espitia-Hernandez et al., 2020	2C	Estudo observacional, com 28 pacientes.	<p>Grupo tratamento recebeu: Ivermectina (6 mg uma vez ao dia nos dias 0,1,7 e 8) mais azitromicina (500 mg uma vez ao dia por 4 dias) mais colecalciferol (4000 UI duas vezes ao dia por 30 dias) mais padrão tratamento. A taxa de recuperação dos 28 pacientes que receberam a terapia combinada foi de 100%, a duração média da recuperação sintomática foi de 3,6 dias e a PCR negativa foi confirmada no dia 10.</p> <p>Os achados de imagem dos pacientes com pneumonia melhoraram no dia 10. Grau transitório e leve de adverso efeito como diarreia e náusea foi observado por 3 (10,7%) pacientes.</p> <p>Este estudo descobriu que o tratamento combinado pode mitigar a progressão da doença sem efeitos adversos significativos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • tempo de recuperação 70,0% menor , tempo relativo 0,30, $p < 0,001$ • risco PCR+ no dia 10, 97,2% menor , RR 0,03, $p < 0,001$. 	https://www.biomedres.info/biomedical-research/effects-of-ivermectinazithromycincholecalciferol-combined-therapy-on-covid19-infected-patients-a-proof-of-concept-study-14435.html
	Bangladesh	Chowdhury et al., 2020	2B	Ensaio clínico randomizado, com 116 pacientes.	<p>Grupo A (n = 60): Ivermectina 200µgm / kg dose única +Doxiciclina 100 mg BID por dez dias.</p> <p>•Grupo B (n = 56): Hidroxicloroquina 400mg para o primeiro dia, então 200 mg BID por nove dias + Azitromicina 500 mg por dia por cinco dias (considerado como o controle grupo).</p> <p>Todos os indivíduos do Grupo A alcançaram PCR negativo, em média 8,93 dias, e recuperação sintomática, em média 5,93 dias, com 55 dias. 10% sem sintomas no quinto dia.</p> <p>No grupo B, 96,36% alcançaram um PCR negativo em uma média de 9,33 dias e estavam sem sintomas em 6,99 dias.</p>	doi: 10.14744 / ejmo.2021.16263

					<p>No grupo A 31,67% dos pacientes expressaram sintomas causados pela medicação, isto foi 46,43% no grupo B.</p> <p>Portanto, a terapia combinada de Ivermectina-Doxiciclina mostrou uma tendência à superioridade em relação à combinação de Hidroxicloroquina-Azitromicina para doença COVID19 leve a moderada.</p> <ul style="list-style-type: none"> • menor hospitalização, resolução mais rápida dos sintomas e eliminação viral no primeiro grupo. • as instruções eram para tomar ivermectina com o estômago vazio, reduzindo a concentração de tecido pulmonar. • risco de hospitalização 80,6% menor , RR 0,19, $p = 0,23$ • risco de nenhuma recuperação 46,4% menor , RR 0,54, $p < 0,001$ • tempo de recuperação 15,2% menor, tempo relativo 0,85, $p = 0,07$ • risco de nenhuma cura virológica 80,6% menor , RR 0,19, $p = 0,23$ • tempo para vírus negativo 4,3% menor, tempo relativo 0,96, $p = 0,23$. 	
Argentina	Vallejos et al., 2021	1B	Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado, com 501 pacientes.	<p>A idade média foi de 42 anos e o tempo médio desde o início dos sintomas até a inclusão foi de 4 dias.</p> <p>O desfecho primário da hospitalização foi encontrado em 14/250 (5,6%) indivíduos no grupo ivermectina e 21/251 (8,4%) no grupo placebo (odds ratio 0,65; intervalo de confiança de 95%, 0,32-1,31; $p = 0,227$).</p> <p>O tempo de internação não foi estatisticamente diferente entre os grupos.</p> <p>O tempo médio desde a inscrição no estudo até o suporte ventilatório mecânico invasivo (MVS) foi de 5,25</p>	doi: 10.1186 / s12879-021-06348-5	

					<p>dias ($DP \pm 1,71$) no grupo ivermectina e 10 dias ($DP \pm 2$) no grupo placebo, ($p = 0,019$).</p> <p>Não houve diferenças estatisticamente significativas nos outros resultados secundários, incluindo a negatividade do teste de reação em cadeia da polimerase e os resultados de segurança.</p> <p>Portanto, a ivermectina não teve efeito significativo na prevenção da hospitalização de pacientes com COVID-19. Os pacientes que receberam ivermectina necessitaram de MVS invasivo no início do tratamento. Nenhuma diferença significativa foi observada em qualquer um dos outros desfechos secundários.</p> <p>Não houve eventos adversos graves.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uma porcentagem extremamente grande de pacientes (55%) foi excluída com base no uso de ivermectina nos últimos 7 dias. No entanto, a ivermectina pode manter a eficácia por muito mais tempo. Um número significativo de pacientes também pode representar erroneamente seu uso anterior e futuro - a população está claramente ciente da ivermectina e os pacientes com doença em progresso podem ser motivados a tomá-la, sabendo que podem estar no grupo de controle. • Os autores pré-especificam a análise multivariada, mas não a apresentam; no entanto, a análise multivariada pode alterar significativamente os resultados. Considere, por exemplo, se apenas alguns pacientes extras no grupo da ivermectina estavam em estado grave com base na SpO₂ basal. A menor média de SpO₂ no grupo da ivermectina e o menor tempo de ventilação são consistentes com esse caso. Além disso, há 14% mais pacientes do sexo masculino no 	
--	--	--	--	--	--	--

					<p>grupo da ivermectina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entre os 7 pacientes que requerem ventilação, os autores observam que a necessidade anterior no grupo da ivermectina pode ser devido aos pacientes com maior gravidade no início do estudo. No entanto, os autores sabem a resposta para isso - não está claro por que não é relatado. Houve mais eventos adversos no grupo do placebo do que no grupo da ivermectina, sugerindo um possível problema com a dispensação ou uso de medicação não experimental. 	
Colômbia	López-Medina et al., 2021	1B	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado, com 400 pacientes.	<p>Dose: ivermectina, 300 µg/kg de peso corporal por dia durante 5 dias.</p> <p>A duração dos sintomas não foi significativamente diferente para os pacientes que receberam um curso de 5 dias de ivermectina em comparação com o placebo (tempo médio para resolução dos sintomas, 10 vs 12 dias; razão de risco para resolução dos sintomas, 1,07). Portanto, os resultados não apóiam o uso de ivermectina para o tratamento de COVID-19 leve.</p> <p>Uma carta aberta, assinada por >100 médicos, concluindo que este estudo é fatalmente falho, pode ser encontrada em [jamaletter.com].</p> <p>Este é um RCT baseado em pesquisa por telefone com pacientes de baixo risco, 200 ivermectina e 198 controle, mostrando menor mortalidade, menor progressão da doença, menor escalonamento do tratamento e resolução mais rápida dos sintomas com o tratamento, sem atingir significância estatística.</p> <p>Os autores descobriram que os resultados deste ensaio por si só não suportam o uso de ivermectina. No entanto, os efeitos são todos positivos, especialmente</p>	doi: 10.1001 / jama.2021.3071	

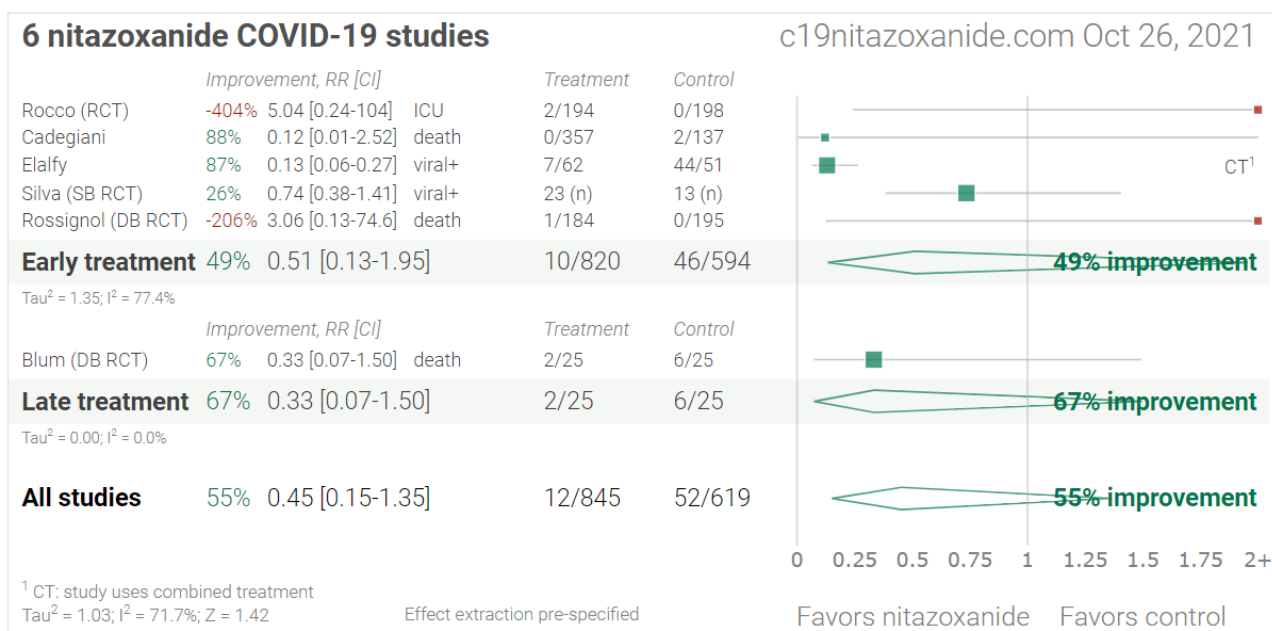
				<p>para desfechos graves que são incapazes de alcançar significância estatística com o número muito pequeno de eventos na população de baixo risco.</p> <p>Com a população de pacientes de baixo risco, há pouco espaço para melhorias com um tratamento eficaz - 59/57% (IVM / controle) se recuperou nos primeiros 2 dias para "nenhum sintoma" ou "não hospitalizado e sem limitação de atividades"; 73/69% em 5 dias. Menos de 3% de todos os pacientes já pioraram.</p> <p>O desfecho primário foi alterado no meio do ensaio, era originalmente deterioração clínica, que é mais significativa e mostra maior benefício. O novo resultado da resolução dos sintomas inclui "não hospitalizado e sem limitação de atividades" como um resultado negativo e não é muito significativo em termos de avaliação de quanto o tratamento reduz resultados graves. O uso dessa medida pode invalidar completamente os resultados - por exemplo, um tratamento que elimina todos os sintomas do COVID-19, mas tem um evento adverso menor temporário, pode ser considerado pior.</p> <p>Os autores afirmam que "relatórios preliminares de outros ensaios clínicos randomizados de ivermectina como tratamento para COVID-19 com resultados positivos ainda não foram publicados em periódicos revisados por pares", no entanto, houve 8 RCTs revisados por pares com efeitos positivos publicados antes deste artigo (e 19 estudos revisados por pares no total com efeitos positivos).</p> <p>Os autores aconselharam tomar ivermectina com o estômago vazio, reduzindo a concentração no tecido pulmonar em ~ 2,5x.</p> <p>76 pacientes foram excluídos devido aos pacientes controle que receberam ivermectina. No entanto, houve uma porcentagem semelhante de eventos adversos</p>	
--	--	--	--	---	--

					<p>como diarreia, náusea e dor abdominal em ambos os grupos de tratamento e controle. Esses são potenciais efeitos colaterais não sérios do tratamento e sugerem que é possível que muito mais pacientes do grupo controle tenham recebido algum tipo de tratamento.</p> <p>O protocolo do estudo excluiu apenas pacientes com uso prévio de ivermectina em até 5 dias; no entanto, outros estudos costumam monitorar os efeitos 10+ dias após a última dose.</p> <p>O protocolo do estudo permite especificamente "o uso de outros tratamentos fora dos ensaios clínicos". O documento não fornece informações sobre quais outros tratamentos foram usados, mas outros tratamentos eram comumente usados na época. Além disso, o grupo de controle se saiu cerca de 5 vezes melhor do que o previsto para a deterioração, também sugerindo que os pacientes de controle usaram algum tipo de tratamento.</p> <p>Os pacientes que se inscrevem em tal estudo podem ser mais propensos a aprender e usar outros tratamentos, especialmente porque eles não sabem se estão recebendo a medicação do estudo.</p> <p>O protocolo do estudo foi alterado 4 vezes. As alterações 2 a 4 são fornecidas, mas a alteração 1 está ausente. A alteração 2 aumentou os critérios de inclusão para 7 dias após o início, incluindo mais pacientes em estágio avançado e reduzindo a eficácia esperada. O protocolo do estudo lista "a duração do oxigênio suplementar" como um resultado, mas os resultados para esse resultado estão ausentes.</p>	
	Índia	Samajdar et al., 2021	2C	<p>Pesquisa online foi conduzida entre médicos prescritores em toda a Índia, onde os médicos foram</p>	<p>A ivermectina foi a escolha preferida em 44% dos indivíduos, seguida da hidroxicloroquina em 34% dos indivíduos.</p> <p>A probabilidade de contato com COVID entre aqueles</p>	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34781604/</p>

				avaliados por suas práticas de prescrição no COVID-19.	que usam HCQ e/ou profilaxia IVR foi menor que 1, dos quais IVR foi considerado mais protetor. O presente estudo também fez uma pesquisa com 309 moradores da comunidade, onde a chance de COVID contatado entre aqueles com qualquer profilaxia foi de 0,46 vezes do que aqueles sem qualquer profilaxia. Portanto, a ivermectina tem uma redução de risco maior do que com o HCQ; enquanto a combinação mostrou a maior redução e a falta de uso de CP foi associada a um alto risco de infecção por SARS-CoV-2.	
--	--	--	--	--	--	--

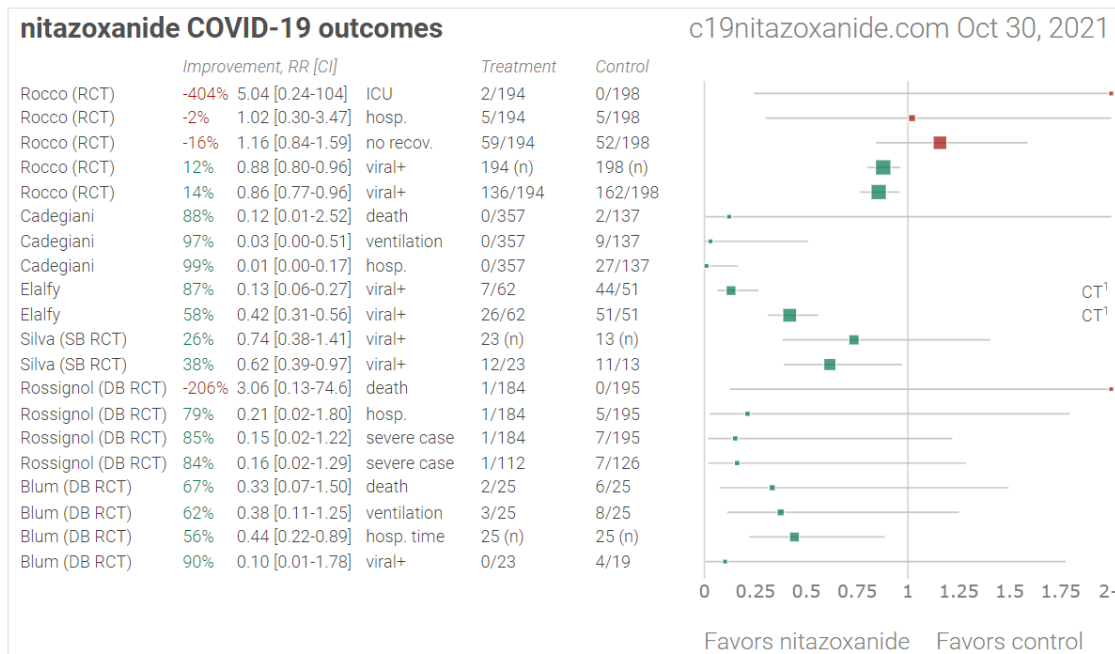
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA NITAZOXANIDA

Figura 19 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para nitazoxanida, incluindo 6 estudos usados no Study-c19. Ensaios clínicos com valores de redução de risco (RR < 1) são favoráveis ao tratamento.



Fonte: <https://c19early.com/>

Figura 20 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para nitazoxamida, com ênfase nos desfechos.



Fonte: <https://c19early.com>

NITAZOXAMIDA	País	Autor	Tipo de Estudo e Nível de Evidência	Metodologia	Resultados	Referência / Link
	Arábia Saudita	Kelleni, 2020	5	Revisão Bibliográfica	<p>Este artigo ilustra algumas relações estruturais e funcionais que podem reunir esses medicamentos e o autor, com base em uma abordagem fisiopatológica e farmacológica combinada, recomenda o medicamento antidiarreia aprovado pela FDA; nitazoxanida, que foi sugerida anteriormente, mas infelizmente amplamente ignorada, a ser testada em combinação com a azitromicina quanto à sua atividade potencial contra o SARS CoV-2, o mais rápido possível.</p> <p>O autor também recomenda testar sua administração combinada o mais cedo possível durante o curso clínico de COVID-19.</p> <p>Além disso, com base no mesmo conceito representado, o autor sugere mais ensaios para interferons a serem testados contra SARS CoV-2, especialmente em casos COVID-19 graves e críticos.</p>	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360581/
	Inglaterra	Walker et al., 2021	2B	Ensaio clínico unicêntrico, aberto, adaptativo, de fase 1, em 14 pacientes.	<p>Foram utilizadas altas doses (1500mg duas vezes ao dia) de nitazoxanida oral em voluntários saudáveis: um antiviral candidato para SARS-CoV-2</p> <p>O tratamento foi seguro e bem tolerado. As previsões de PBPK foram confirmadas no dia 1, mas com previsão insuficiente no dia 5.</p> <p>Esta dose fornecerá o potencial máximo para demonstrar a atividade antiviral da nitazoxanida em ensaios subsequentes para fornecer um resultado definitivo sobre a utilidade deste medicamento no COVID-19.</p>	https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.10.21263376v1.full-text
	México	Enríquez López et al., 2021	4	Estudo de caso de 51 mulheres grávidas e com COVID-19.	<p>Foi observado que as mulheres tratadas com nitazoxanida, tinham uma sobrevivida muito melhor em comparação com hospitais que não usam nitazoxanida.</p> <p>Onze (21,56%) pacientes tiveram que receber atendimento médico na unidade de terapia intensiva. Ocorreram 22 (43,13%) partos prematuros, 21 por cesárea e um por parto normal.</p> <p>O atendimento médico dessa população foi o seguinte: 31 cesáreas, cinco partos vaginais, nove ainda grávidas, duas com necessidade de aspiração manual a vácuo, duas gestações ectópicas, uma com curetagem e uma</p>	doi: 10.7759 / cureus.15002

				com histerotomia. Houve sete (13,72%) casos de pré-eclâmpsia e dois (3,92%) óbitos. Portanto, a nitazoxanida é um medicamento barato e amplamente utilizado em todo o mundo que pode ser adicionado a qualquer esquema contra COVID-19 na gravidez devido ao seu perfil de segurança.	
USA	Rossignol et al., 2021	1B	Ensaio Clínico randomizado, duplo-cego, com 379 pacientes ambulatoriais.	Os pacientes do grupo tratamento foram tratados com uma formulação de liberação prolongada de nitazoxanida, e foi observado menor hospitalização e progressão para doença grave com o tratamento. Houve uma morte relacionada a COVID-19 no braço de tratamento. <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 206,0% maior, RR 3,06, p = 0,49 , tratamento 1 de 184 (0,5%), controle 0 de 195 (0,0%), correção de continuidade devido a evento zero. risco de hospitalização, 78,8% menor, RR 0,21, p=0,22, tratamento 1 de 184 (0,5%), controle 5 de 195 (2,6%). risco de caso grave de COVID-19, 84,9% menor, RR 0,15, p = 0,07, tratamento 1 de 184 (0,5%), controle 7 de 195 (3,6%). risco de caso grave de COVID-19, 83,9% menor, RR 0,16, p = 0,07, tratamento 1 de 112 (0,9%), controle 7 de 126 (5,6%), subgrupo de alto risco. 	doi: 10.1101 / 2021.04.19.21255441
Argentina	Silva et al., 2021	2B	Ensaio clínico, randomizado, controlado por placebo, cego, com 36 pacientes.	O estudo observou que significativamente mais pacientes, alcançou redução de mais de 35% na carga viral desde o início. <ul style="list-style-type: none"> melhora média relativa em Ct, 26,5% menor , RR 0,74, p = 0,36 , tratamento 23, controle 13. risco de redução da carga viral <35% no dia 7, 38,3% menor, RR 0,62, p = 0,08, tratamento 12 de 23 (52,2%), controle 11 de 13 (84,6%). 	doi: 10.1101 / 2021.03.03.21252509
Egito	Elalfy et al., 2021	2B	Ensaio clínico controlado não randomizado, com 62 pacientes com COVID-19 (sintomas leves e moderados).	Pacientes foram tratados com ivermectina + nitazoxanida + ribavirina + zinco, mostrando depuração viral significativamente mais rápida. <ul style="list-style-type: none"> risco de nenhuma cura virológica, 86,9% menor , RR 0,13, p <0,001 , tratamento 7 de 62 (11,3%), controle 44 de 51 (86,3%), dia 15. risco de nenhuma cura virológica, 58,1% menor , RR 0,42, p <0,001 , tratamento 26 de 62 (41,9%), controle 51 de 51 (100,0%), 	Doi: 10.1002 / jmv.26880

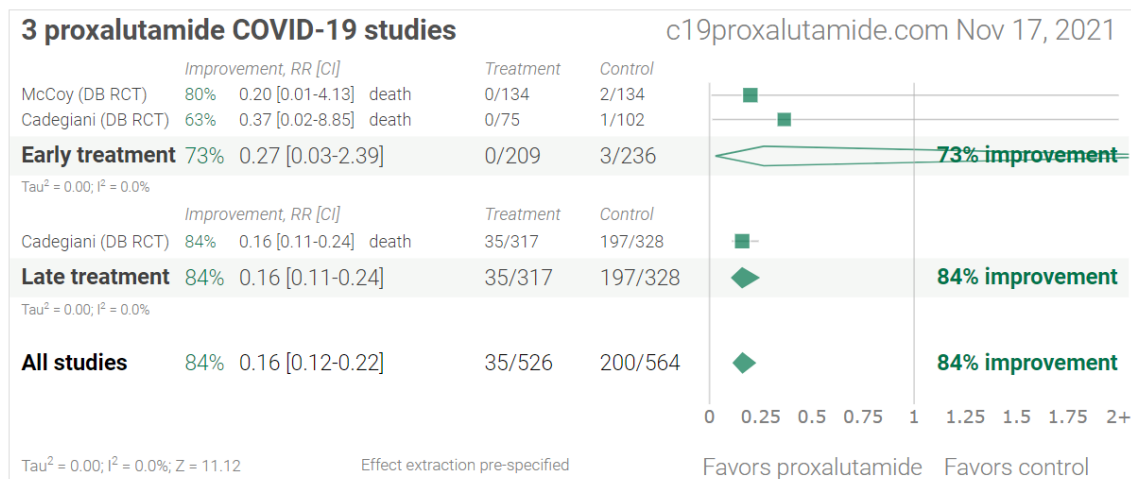
					dia 7.	
Brasil	Blum et al., 2021	2B	Ensaio clínico piloto, randomizado, duplo-cego, com 50 pacientes.	<p>Foi observado melhora dos resultados virológicos e clínicos com o tratamento.</p> <p>Os autores também realizam um estudo in vitro em células Vero E6 mostrando 90% de inibição com 0,5 µM, sem citotoxicidade.</p> <p>Entre os eventos adversos provavelmente relacionados ao medicamento em estudo, 14 foram detectados no grupo tratamento e 22 no controle (p =0,24).</p> <p>Uma diminuição da linha de base foi maior no grupo tratamento para Dimero-D (p = 0,001), PCRus (p <0,002), TNF (p<0,038), IL-6 (p <0,001), IL-8 (p = 0,014).</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 66,7% menor , RR 0,33, p = 0,25 , tratamento 2 de 25 (8,0%), controle 6 de 25 (24,0%). • risco de ventilação mecânica, 62,5% menor , RR 0,38, p = 0,17 , tratamento 3 de 25 (12,0%), controle 8 de 25 (32,0%). • escores de gravidade relativa, 20,2% mais baixos , RR 0,80 , tratamento 25, controle 25. • tempo de internação, 55,7% menor , tempo relativo 0,44, p = 0,02, tratamento 25, controle 25. • risco de nenhuma cura virológica, 89,8% menor, RR 0,10, p = 0,03, tratamento 0 de 23 (0,0%), controle 4 de 19 (21,1%), risco relativo não é 0 devido à correção de continuidade devido a zero eventos, dia 21. 	doi: 10.1016 / j.eclinm.2021.100981	
Brasil	Cadegiani et al., 2020	2B	Estudo observacional prospectivo, com 585 pacientes tratados ambulatorial, com azitromicina mais	<p>Comparação de HCQ, nitazoxanida e ivermectina mostrando eficácia semelhante para desfechos clínicos gerais em COVID-19 quando usado antes de sete dias de sintomas, e esmagadoramente superior em comparação com a população COVID-19 não tratada, mesmo para aqueles resultados não influenciados pelo efeito placebo, em pelo menos quando combinado com azitromicina e vitamina C, D e zinco na maioria dos casos. 585 pacientes com atraso médio de tratamento de 2,9 dias.</p>	doi: 10.1016 / j.nmni.2021.100915	

				<p>nitazoxanida, ivermectina ou hidroxiclороquina</p>	<p>Não houve hospitalização, ventilação mecânica ou mortalidade com o tratamento.</p> <p>O grupo de controle foi um grupo obtido retrospectivamente de pacientes não tratados da mesma população.</p> <p>Para cada 1000 casos confirmados para COVID-19, pelo menos 70 hospitalizações, 50 ventilações mecânicas e cinco mortes foram evitadas. Os benefícios da combinação da detecção precoce de COVID-19 e abordagens farmacológicas iniciais foram consistentes e avassaladores quando comparados aos grupos não tratados, que, juntamente com o perfil de segurança bem estabelecido das combinações de drogas testadas no ensaio, impediram nosso estudo de continuar empregando placebo completo no início do COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 87,8% menor , RR 0,12, p = 0,08 , tratamento 0 de 357 (0,0%), controle 2 de 137 (1,5%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos, grupo de controle 1. • risco de ventilação mecânica, 97,0% menor , RR 0,03, p <0,001 , tratamento 0 de 357 (0,0%), controle 9 de 137 (6,6%), risco relativo não é 0 devido à correção de continuidade devido a zero eventos, grupo controle 1. • risco de hospitalização, 99,0% menor , RR 0,01, p <0,001 , tratamento 0 de 357 (0,0%), controle 27 de 137 (19,7%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos, grupo de controle 1. 	
Brasil	Rocco et al., 2020	1B	Ensaio clínico, randomizado controlado por placebo, duplo cego, com 392 pacientes.	<p>Foi observado um retardo médio do tratamento de 5 dias, mostrando melhora na recuperação viral em 5 dias. A recuperação dos sintomas não foi diferente em 5 dias, e o braço de tratamento teve duas admissões na UTI em comparação a zero para o controle.</p> <p>Não houve eventos adversos graves.</p> <p>Em pacientes com COVID-19 leve, a resolução dos sintomas não diferiu entre os grupos nitazoxanida e placebo após 5 dias de terapia. No entanto, a terapia inicial com nitazoxanida foi segura e reduziu significativamente a carga viral.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de admissão na UTI, 404,1% maior , RR 5,04, p = 0,24 , 	doi: 10.1183 / 13993003.03725-2020	

					<p>tratamento 2 de 194 (1,0%), controle 0 de 198 (0,0%), correção de continuidade devido a evento zero.</p> <ul style="list-style-type: none">• risco de hospitalização, 2,1% maior , RR 1,02, p = 1,00 , tratamento 5 de 194 (2,6%), controle 5 de 198 (2,5%).• risco de nenhuma recuperação, 15,8% maior , RR 1,16, p = 0,37 , tratamento 59 de 194 (30,4%), controle 52 de 198 (26,3%), dia 5.• carga viral relativa, 12,1% inferior , RR 0,88, p = 0,006 , tratamento 194, controle 198, dia 5.• risco de nenhuma cura virológica, 14,3% menor , RR 0,86, p = 0,009 , tratamento 136 de 194 (70,1%), controle 162 de 198 (81,8%), dia 5.	
--	--	--	--	--	---	--

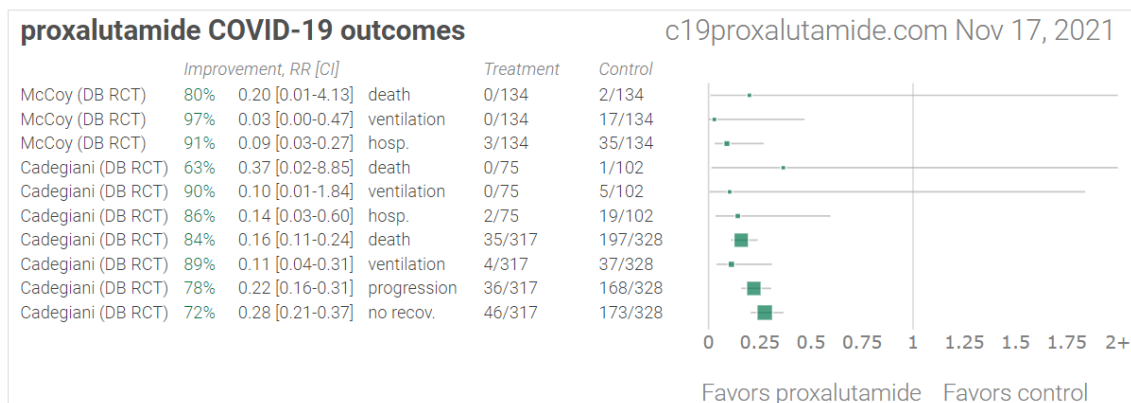
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA PROXALUTAMIDA

Figura 21 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para proxalutamida, incluindo 3 estudos usados no Study-c19. Ensaio clínico com valores de redução de risco ($RR < 1$) são favoráveis ao tratamento.



Fonte: <https://c19adoption.com/>

Figura 22 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para proxalutamida, com ênfase nos desfechos.



Fonte: <https://c19adoption.com/>

PROXALUTAMIDA	País	Autor	Tipo de Estudo e Nível de Evidência	Metodologia	Resultados	Referência / Link
	Brasil	Cadegiani et al., 2021	-	Análise <i>post-hoc</i> conjunta de dois ensaios clínicos randomizados (RCTs) duplo-cegos, controlados por placebo.	<p>Um total de 445 indivíduos foram inscritos, com características de linha de base semelhantes.</p> <p>Os neutrófilos foram menores no grupo proxalutamida no Dia 1 ($p = 0,005$) e no Dia 7 ($p < 0,0001$).</p> <p>Os linfócitos foram maiores no grupo proxalutamida no dia 7 ($p = 0,0001$).</p> <p>Os eosinófilos foram maiores no braço da proxalutamida no Dia 1 ($p = 0,04$) e no Dia 7 ($p < 0,00010$).</p> <p>No Dia 7, as plaquetas foram maiores no braço da proxalutamida ($p = 0,03$).</p> <p>Os níveis de ferritina foram menores no braço da proxalutamida no Dia 7 ($p = 0,03$).</p> <p>Os níveis de fibrinogênio foram menores no grupo proxalutamida nos dias 1 e 7 ($p < 0,0001$ para ambos os dias).</p> <p>Os níveis de dímero D foram menores no grupo proxalutamida nos dias 1 e 7 ($p < 0,0001$ para ambos os dias).</p> <p>Níveis de PCRus foram reduzidos no grupo proxalutamida no Dia 7 ($p < 0,0001$).</p> <p>Nos homens, os níveis de testosterona foram maiores no grupo proxalutamida no Dia 1 ($p = 0,048$) e no Dia 7 ($p = 0,0001$). Nas mulheres, os níveis de testosterona foram maiores no grupo proxalutamida no dia 7 ($p = 0,018$), e os níveis de estradiol foram maiores no braço da proxalutamida no dia 1 ($p = 0,044$).</p> <p>A saturação de oxigênio foi maior na proxalutamida no Dia 1 ($p = 0,0006$) e no Dia 7 ($p < 0,0001$).</p> <p>Portanto, as melhorias substanciais observadas nos marcadores imunológicos, inflamatórios, trombóticos e de oxigênio com proxalutamida podem apoiar a redução da taxa de hospitalização observada em mulheres e homens com COVID-19 usando proxalutamida, em comparação com o tratamento padrão.</p>	doi: 10.1101 / 2021.07.24.21261047

Brasil	Cadegiani et al., 2021	1B	Estudo duplo-cego randomizado com dois braços paralelos controlados por placebo, com 177 pacientes.	<p>Nenhum dos pacientes perdeu o acompanhamento ou interrompeu o tratamento.</p> <p>A taxa de hospitalização em 30 dias foi de 2,7% no braço da proxalutamida e 18,6% no braço do placebo ($p < 0,001$), com uma razão de risco de hospitalização (RR) de 0,14 [intervalo de confiança (IC) de 95%, 0,03-0,59]. Portanto, estes achados sugerem que o tratamento de pacientes com COVID-19 com proxalutamida em combinação com o tratamento padrão reduziu a taxa de hospitalização em 86% ($p < 0,001$), sem preocupações de segurança.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 63,4% menor , RR 0,37, $p = 1,00$, tratamento 0 de 75 (0,0%), controle 1 de 102 (1,0%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos. • risco de ventilação mecânica, 89,7% menor , RR 0,10, $p = 0,07$, tratamento 0 de 75 (0,0%), controle 5 de 102 (4,9%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos. • risco de hospitalização, 85,7% menor , RR 0,14, $p < 0,001$, tratamento 2 de 75 (2,7%), controle 19 de 102 (18,6%). 	doi: 10.1101 / 2021.07.06.21260086
Brasil	Zimmerman et al., 2021	-	Análise exploratória <i>post-hoc</i> de um ECR duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, prospectivo, multicêntrico, de dois braços, com 580 pacientes.	<p>No total, 580 pacientes completaram o tratamento de 14 dias ou morreram durante o tratamento, incluindo 288 pacientes no braço da proxalutamida e 292 pacientes no braço do placebo, com características basais semelhantes entre os grupos.</p> <p>A taxa de mortalidade COVID-19 de 28 dias foi de 4,2% no grupo proxalutamida e 49,0% no grupo placebo.</p> <p>A razão de risco de mortalidade (RR) foi de 0,08 (IC 95%, 0,05-0,15), com um número necessário para tratar (NNT) de 2,2 para prevenir a morte.</p> <p>O tempo médio de internação após a randomização foi de 5 dias (intervalo interquartil [IQR] = 3 a 7,2 dias) no grupo de proxalutamida e 9 dias (IQR = 6 a 15 dias) no grupo de placebo ($p < 0,001$).</p> <p>A taxa de mortalidade por todas as causas em 28 dias de pacientes que receberam proxalutamida, mas interromperam o tratamento antes de 14 dias foi de 79,3%, enquanto aqueles que receberam placebo e interromperam antes de 14 dias foi de 52,8%.</p> <p>Portanto, a redução na taxa de mortalidade por todas as causas em 28 dias com o tratamento com proxalutamida de 14 dias para pacientes com</p>	doi: 10.1101 / 2021.06.28.21259661

					COVID-19 hospitalizados foi mais significativa durante a adesão ao tratamento (92%), em comparação com a redução quando todos os pacientes inscritos no braço da proxalutamida foram considerados (77,7%). No entanto, a magnitude da significância estatística da redução na mortalidade por todas as causas e o NNT foram semelhantes entre as análises de OT e ITT. A aparente alta taxa de risco de mortalidade com a interrupção precoce dos tratamentos com proxalutamida sugere que as estratégias para adesão ao tratamento devem ser reforçadas para futuros RCTs com proxalutamida.	
Brasil	Cadegiani et al., 2021	-	Análise <i>post-hoc</i> dos achados radiológicos de um ECR duplo-cego, controlado por placebo, prospectivo, de dois braços, com 251 pacientes hospitalizados.	As características basais e clínicas, o intervalo entre a primeira e a segunda tomografias computadorizadas de tórax e a porcentagem de parênquima pulmonar afetado na tomografia computadorizada de tórax basal foram semelhantes entre os grupos. Na segunda tomografia computadorizada de tórax, a porcentagem de pulmões afetados (mediana - IQR) foi de 35,0% (25,0-57,5%) no grupo de proxalutamida versus 67,5% (50,0-80,0%) no grupo de placebo (p <0,001). A mudança absoluta e relativa entre a segunda e a primeira tomografia computadorizada de tórax (Mediana - IQR) foram -15,0 pontos percentuais (pp) (-30,0 - 0,0pp) e -25,0% (-50,0 - 0,0%) no grupo de proxalutamida, respectivamente, e + 15,0 pp (0,0 - + 30,0 pp) e + 32,7% (0,0 - + 80,0%) no grupo de placebo, respectivamente. Portanto, a proxalutamida melhora as opacidades pulmonares em pacientes com COVID-19 hospitalizados quando comparada ao placebo.	https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.01.21259656v1	
Brasil	Cadegiani et al., 2021	1B	Estudo Clínico Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo, Paralelo, com 645 pacientes hospitalizados.	Um total de 645 pacientes foram randomizados (317 receberam proxalutamida, 328 placebo) e foram submetidos à análise por intenção de tratar. A pontuação da escala ordinal mediana de 14 dias no grupo da proxalutamida foi 1 (intervalo interquartil [IQR] = 1–2) versus 7 (IQR = 2–8) para o placebo, P <0,001. A taxa de recuperação de 14 dias foi de 81,4% para proxalutamida e 35,7% para placebo (taxa de recuperação, 2,28; IC de 95% 1,95–2,66 [P <0,001]). A taxa de mortalidade por todas as causas em 28 dias foi de 11,0% para a proxalutamida versus 49,4% para o placebo (razão de risco, 0,16; IC de 95% 0,11–0,24).	doi: 10.1101 / 2021.06.22.21259318	

				<p>O tempo médio pós-randomização para recuperação foi de 5 dias (IQR = 3–8) para proxalutamida versus 10 dias (IQR = 6–15) para placebo. Portanto, pacientes com COVID-19 hospitalizados sem necessidade de ventilação mecânica recebendo proxalutamida tiveram uma taxa de recuperação 128% maior do que aqueles tratados com placebo. A mortalidade por todas as causas foi reduzida em 77,7% ao longo de 28 dias.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 84,0% menor , RR 0,16, p <0,001 , tratamento 35 de 317 (11,0%), controle 197 de 328 (60,1%), ajustado. • risco de ventilação mecânica, 88,8% menor , RR 0,11, p <0,001 , tratamento 4 de 317 (1,3%), controle 37 de 328 (11,3%). • risco de progressão da doença, 77,8% menor , RR 0,22, p <0,001, tratamento 36 de 317 (11,4%), controle 168 de 328 (51,2%). • risco de nenhuma recuperação, 72,5% menor , RR 0,28, p <0,001, tratamento 46 de 317 (14,5%), controle 173 de 328 (52,7%). • tempo de recuperação, 50,0% menor , tempo relativo 0,50 , tratamento 317, controle 328. • tempo de internação, 33,3% menor , tempo relativo 0,67 , tratamento 317, controle 328. 	
Brasil	McCoy et al., 2020	1B	Ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo, com 268 pacientes.	<p>134 pacientes que receberam proxalutamida e 134 que receberam placebo foram incluídos na análise de intenção de tratar. A taxa de hospitalização em 30 dias foi de 2,2% em homens tomando proxalutamida em comparação com 26% em placebo, p<0,001. A razão de risco de hospitalização em 30 dias foi de 0,09; Intervalo de confiança de 95% (CI) 0,03–0,27. Os pacientes no braço da proxalutamida relataram eventos adversos gastrointestinais com mais frequência, no entanto, nenhum paciente interrompeu o tratamento. No grupo de placebo, 6 pacientes foram perdidos durante o acompanhamento e 2 pacientes morreram de síndrome do desconforto respiratório agudo. A taxa de hospitalização em homens tratados com proxalutamida foi reduzida em 91% em comparação com o tratamento usual.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 80,0% menor , RR 0,20, p = 0,50 , tratamento 0 de 134 (0,0%), controle 2 de 134 (1,5%), risco relativo não é 0 por 	doi: 10.3389 / fmed.2021.668698

					<p>causa da correção de continuidade devido a zero eventos.</p> <ul style="list-style-type: none">• risco de ventilação mecânica, 97,1% menor , RR 0,03, p <0,001, tratamento 0 de 134 (0,0%), controle 17 de 134 (12,7%), risco relativo não é 0 devido à correção de continuidade devido a zero eventos.• risco de hospitalização, 91,0% menor , RR 0,09, p <0,001, tratamento 3 de 134 (2,2%), controle 35 de 134 (26,1%).	
--	--	--	--	--	--	--

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DA VITAMINA C

Resultados da Meta-análise

- A metanálise usando o desfecho mais sério relatado mostra melhora de 11% [-2-22%], sem atingir significância estatística.
- Os resultados são melhores para ensaios clínicos randomizados, semelhantes após exclusões e semelhantes para estudos revisados por pares.
- Os resultados clínicos sugerem benefício, enquanto os resultados virais e de casos não, consistentes com uma intervenção que pode ajudar na recuperação, mas não é antiviral.
- O tratamento precoce é mais eficaz do que o tardio.
- Melhorias estatisticamente significativas são observadas para mortalidade e recuperação.
- Vários tratamentos são normalmente usados em combinação e outros tratamentos são significativamente mais eficazes.
- O tratamento varia amplamente entre os estudos e pode ser vitamina C IV em altas doses.

Figura 23 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para vitamina C, incluindo 23 estudos usados no Study-c19. Ensaios clínicos com valores de redução de risco (RR < 1) são favoráveis ao tratamento.

23 vitamin C COVID-19 studies

	Improvement, RR [CI]	Treatment	Control
Thomas (RCT)	18% 0.82 [0.53-1.27] recov. time	48 (n)	50 (n)
Zhao (PSM)	72% 0.28 [0.08-0.93] progression	4/55	12/55

Early treatment 46% 0.54 [0.19-1.51] 4/103 12/105

Tau² = 0.41; I² = 70.1%

	Improvement, RR [CI]	Treatment	Control
Krishnan	31% 0.69 [0.47-0.92] death	40/79	52/73
Zhang (RCT)	50% 0.50 [0.20-1.50] death	6/27	11/29
Patel	29% 0.71 [0.43-1.14] death	22/96	26/80
Kumari (RCT)	36% 0.64 [0.26-1.55] death	7/75	11/75
Darban (RCT)	33% 0.67 [0.14-3.17] progression	2/10	3/10
JamaliMog.. (RCT)	0% 1.00 [0.22-4.56] death	3/30	3/30
Gao	86% 0.14 [0.03-0.72] death	1/46	5/30
Hamidi-Ala.. (RCT)	44% 0.56 [0.20-1.51] death	5/40	9/40
Al Sulaiman (PSM)	15% 0.85 [0.61-1.12] death	46/142	59/142
Mulhem	-32% 1.32 [1.07-1.62] death	157/794	359/2,425
Gadhiya	-1% 1.01 [0.48-1.91] death	19/55	36/226
Hakamifard (RCT)	46% 0.54 [0.14-2.08] ICU	3/38	5/34
Suna	21% 0.79 [0.44-1.41] death	17/153	24/170
Li (PSM)	-11% 1.11 [0.79-1.54] death	7/8	19/24
Vishnuram	54% 0.46 [0.24-0.86] death	164/8,634	10/241
Özgünay	9% 0.91 [0.63-1.30] death	17/32	75/128
Tan	25% 0.75 [0.10-2.98] int./death	1/46	14/115
Simsek	44% 0.56 [0.23-1.35] death	6/58	15/81

Late treatment 20% 0.80 [0.66-0.97] 523/10,363 736/3,953

Tau² = 0.07; I² = 55.5%

	Improvement, RR [CI]	Treatment	Control
Behera	10% 0.90 [0.63-1.21] cases	29/67	157/305
Louca	0% 1.00 [0.97-1.04] cases		
Mohseni	-44% 1.44 [1.22-1.71] cases	34/43	307/560

PrEP -10% 1.10 [0.85-1.44] 63/110 464/865

Tau² = 0.05; I² = 88.6%

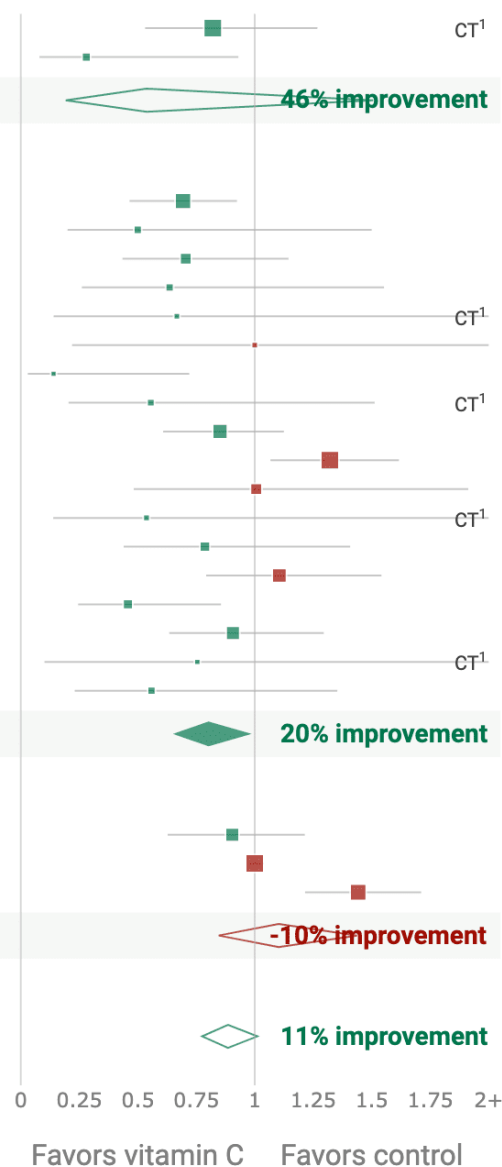
All studies 11% 0.89 [0.78-1.01] 590/10,576 1,212/4,923

¹ CT: study uses combined treatment

Tau² = 0.04; I² = 65.4%; Z = 1.79

Effect extraction pre-specified

c19vitaminc.com Oct 26, 2021



Fonte: <https://c19early.com/>

VITAMINA C	País	Autor	Tipo de Estudo e Nível de Evidência	Metodologia	Resultados	Referência / Link
	México	Leal et al., 2021	2B	Ensaio clínico controlado, randomizado, cego, com 80 pacientes em estágio III de COVID-19.	<p>No estudo 40 pacientes foram tratados com um regime abrangente de suporte nutricional, mostrando mortalidade significativamente menor com o tratamento.</p> <p>O tratamento continha colecalciferol, vitamina C, zinco, espirulina máxima, ácido fólico, glutamina, proteína vegetal, selênio, resveratrol, ácidos graxos ômega-3, l-arginina, magnésio, probióticos e complexo B IV. A adesão foi rigorosamente monitorada.</p> <p>O tratamento aumentou significativamente a sobrevida e reduziu a mortalidade em comparação ao controle ($p = 0,027$). O tratamento diminuiu a progressão para Assistência de Ventilação Mecânica em 10%, reduziu o período de intubação em 15 dias e aumentou a sobrevida em pacientes intubados em 38% em comparação com o grupo controle.</p> <p>O tratamento mostrou melhora em: diminuição do oxigênio suplementar ($p = 0,014$), o teste qSOFA ($p = 0,040$), constipação ($p = 0,014$), o teste PHQ-9 ($p = 0,040$) 003), e no seguimento, saturação com oxigênio ($p = 0,030$). Portanto, o tratamento aumenta a sobrevida e diminui a mortalidade em pacientes com COVID-19, em estágio III.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 85,7% menor , RR 0,14, $p = 0,03$, tratamento 1 de 40 (2,5%), controle 7 de 40 (17,5%). risco de ventilação mecânica, 57,1% menor , RR 0,43, $p = 0,31$, tratamento 3 de 40 (7,5%), controle 7 de 40 (17,5%). 	doi: 10.2139 / ssrn.3949424
	Turquia	Simsek et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 139 pacientes hospitalizados.	<p>Neste estudo 58 pacientes foram tratados com altas doses de vitamina C, mostrando melhora do funcionamento dos rins com o tratamento.</p> <p>A mortalidade foi menor com o tratamento, mas não atingiu significância estatística com o pequeno tamanho da amostra.</p> <p>Quando os grupos foram comparados em termos de dados clínicos, não houve diferença significativa em termos de pacientes necessitando de oxigenoterapia suplementar ($p = 0,808$), cuidados intensivos ($p = 0,662$) e taxas de sobrevida ($p = 0,185$).</p>	doi: 10.5455 / annalsmedres.2020. 10.1043

					<p>No entanto, uma diferença significativa foi observada entre os grupos em termos de alterações nos testes de função renal e valores de PCR ($p < 0,05$).</p> <p>Portanto, a administração precoce de vitamina C, em altas doses, para pacientes com COVID-19 tem um efeito redutor sobre funções renais prejudicadas. Os autores recomendam seu uso, como uma terapia complementar inicial em pacientes com COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 44,1% menor, RR 0,56, $p = 0,18$, tratamento 6 de 58 (10,3%), controle 15 de 81 (18,5%). • risco de admissão na UTI, 10,2% menor, RR 0,90, $p = 0,66$, tratamento 18 de 58 (31,0%), controle 28 de 81 (34,6%). 	
China	Xia et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 113 pacientes graves com COVID-19.	<p>Os pacientes ($n = 113$) foram categorizados em grupo com lesão cardíaca melhorada (ACI) ($n = 70$) e grupo com lesão cardíaca não melhorada (NACI) ($n = 43$).</p> <p>No geral, cinquenta e um (45,1%) pacientes foram administrados com H1VC, as porcentagens de pacientes com vitamina C intravenosa em altas doses (H1VC) foram maiores no grupo ACI do que no grupo NACI.</p> <p>A análise de regressão logística revelou que o H1VC foi independentemente associado à melhora da lesão miocárdica.</p> <p>Uma análise posterior mostrou que os níveis de marcadores inflamatórios diminuíram significativamente no dia 21 durante a hospitalização em pacientes com terapia para H1VC em comparação com aqueles administrados apenas com tratamentos de suporte sintomáticos. Enquanto isso, resultados semelhantes também foram observados em relação às mudanças nos níveis de marcadores inflamatórios desde o início até o dia 21 durante a hospitalização em pacientes tratados com H1VC.</p> <p>Portanto, o H1VC pode melhorar a lesão cardíaca ao aliviar a hiperinflamação em pacientes graves e criticamente enfermos com COVID-19.</p>	doi:10.18632/aging.203503	
USA	Capone et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 102 pacientes em UTI com COVID-19.	73 pacientes receberam vitamina C e zinco, mostrando correlação negativa do tratamento com mortalidade, mas não alcançando significância estatística ($p = 0,31$).	doi: 10.7759 / cureus.9809	

	Irã	Mohseni et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 603 pacientes	<p>A média de IMC em grupos com sintomas de gravidade de moderado (27,57 kg/m²), grave (29,70 kg/m²) e pessoas mortas (28,13 kg /m²), foi significativamente maior do que saudável (26,70 kg /m²) e grupos sintomas leves (26,57 kg/m²) (p = 0,001).</p> <p>A regressão logística mostrada, o quarto quartil do IMC foi significativamente associado à ocorrência de COVID19, odds ratios (ORs) e intervalos de confiança de 95% (IC): [OR: 1,81, (IC 95%: 1,13– 2,89), p-para tendência = 0,55].</p> <p>Não houve diferença significativa no percentual de ingestão de vitamina C, D3, zinco, ferro e suplementos multivitamínicos, entre os grupos, nos últimos seis meses (p = 0,11).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 34 pacientes estavam tomando suplementos de vitamina C, mostrando aumento do risco de casos de COVID-19 em resultados não ajustados. • risco de caso de COVID-19, 44,2% maior , RR 1,44, p = 0,002 , tratamento 34 de 43 (79,1%), controle 307 de 560 (54,8%). 	doi: 10.1108 / NFS-11-2020-0421
	China	Tan et al., 2021	2B	Estudo retrospectivo e observacional, com 207 pacientes hospitalizados.	<p>No grupo glicirrinato de giamônio e vitamina C (DV), a nova taxa de incidência de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) após a admissão foi claramente menor do que no grupo não DV (DV vs. grupos não DV, 15,2% vs. 35,7%; P = 0,002).</p> <p>Em comparação com o grupo não DV, o grupo DV mostrou menos novos episódios de complicações (como SDRA, lesão hepática aguda e lesão aguda do miocárdio) (grupos DV vs. não DV, 19,6% vs. 46,1%; P = 0,000). Além disso, o tratamento combinado pode ajudar a recuperar a contagem de células NK e diminuir o nível de sIL-2R.</p> <p>Portanto, o tratamento combinado pode ser um candidato promissor para prevenir a deterioração de pacientes com COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de intubação / morte combinada, 24,5% menor , RR 0,75, p = 0,74 , tratamento 1 de 46 (2,2%), controle 14 de 115 (12,2%), OR convertido em RR. • risco de SDRA, 73,3% menor , RR 0,27, p = 0,002 , tratamento 7 de 46 (15,2%), controle 41 de 115 (35,7%), OR convertido em RR. 	doi: 10.1093 / qjmed / hcab184

USA	Margolin et al., 2021	2B	Estudo retrospectivo, com 113 pacientes ambulatoriais.	<p>53 pacientes foram tratados com zinco, quercetina, vitamina C / D / E, L-lisina e Quina.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de caso COVID-19, 94,4% menor , RR 0,06, p = 0,003 , tratamento 0 de 53 (0,0%), controle 9 de 60 (15,0%), risco relativo não é 0 devido à correção de continuidade devido a zero eventos. risco de COVID-19 ou doença semelhante à gripe, 81,1% menor , RR 0,19, p = 0,01 , tratamento 2 de 53 (3,8%), controle 12 de 60 (20,0%). 	doi: 10.1177 / 2515690X211026193
Turquia	Özgünay et al., 2021	2B	Estudo retrospectivo, com 160 pacientes em UTI com COVID-19.	<p>O tratamento com vitamina C foi iniciado em pacientes com relação neutrófilos / linfócitos (NLR) elevada na admissão à UTI, que representava 20% do total de 160 pacientes da UTI.</p> <p>A incidência de mortalidade foi maior entre os pacientes com NLR elevado. A vitamina C nas doses utilizadas não afetou os parâmetros inflamatórios, tempo de internação ou mortalidade, e 37,5% dos pacientes se recuperaram e tiveram alta da UTI.</p> <p>Portanto, o tratamento com vitamina C pode ter efeitos positivos no início do COVID-19 e que o tempo de início da terapia e as doses ideais utilizadas devem ser determinados com estudos prospectivos.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 9,3% menor , RR 0,91, p = 0,69 , tratamento 17 de 32 (53,1%), controle 75 de 128 (58,6%). risco de ventilação mecânica, 1,1% maior , RR 1,01, p = 1,00 , tratamento 23 de 32 (71,9%), controle 91 de 128 (71,1%). 	doi: 10.18621 / eurj.938778
USA	Li et al., 2021	2B	Estudo de coorte observacional retrospectivo, com 32 pacientes em UTI com COVID-19.	<p>No estudo, 8 pacientes de UTI tratados com vitamina C e 24 controles pareados, sem diferença significativa.</p> <p>Os autores observam que "é possível que o atraso na administração de vitamina C IV tenha atenuado os efeitos benéficos, visto que esses pacientes já podem ter progredido para a fase fibroproliferativa tardia ou SDRA". Vitamina C IV 1,5 gramas a cada 6 horas.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 10,5% maior , RR 1,11, p = 1,00 , tratamento 7 de 8 (87,5%), controle 19 de 24 (79,2%), PSM. estágio muito tardio, pacientes de UTI. 	doi: 10.1177 / 08971900211015052

	Austrália	May et al., 2021	5	Revisão Bibliográfica	<p>A vitamina C tem ação antioxidante, antiinflamatória, anticoagulante e imunomoduladora, sendo um possível tratamento para a sepse.</p> <p>O artigo mostra dados que apóiam o uso da megadose vitamina C como tratamento para sepse e COVID-19.</p> <p>Ascorbato de sódio intravenoso megadose (150g por 40kg em 7h) melhorou dramaticamente o estado clínico e as funções cardiovascular, pulmonar, hepática e renal e diminuiu a temperatura corporal, em um modelo ovino clinicamente relevante de sepse induzida por bactérias Gram-negativas.</p> <p>Em um paciente com COVID-19 gravemente doente, ascorbato de sódio intravenoso (60 g) restaurou a pressão arterial, melhorou a função renal e aumentou os níveis de oxigênio no sangue arterial.</p> <p>Portanto, esses achados sugerem que a megadose de vitamina C deve ser testada como tratamento para sepse e COVID-19.</p>	doi: 10.1111 / bph.15579
	Turquia	Suna et al., 2021	2B	Estudo retrospectivo, com 323 pacientes hospitalizados.	<p>Em comparação com os pacientes que não receberam vitamina C, os do grupo tratamento não foram significativamente diferentes em termos de tempo de internação ($p = 0,05$), taxa de reinternação ($p = 0,943$), admissão em terapia intensiva, necessidade para suporte avançado de oxigênio ($p=0,488$), necessidade de tratamento médico avançado ($p < 0,001$) e mortalidade ($p=0,52$).</p> <p>Portanto, a evidência limitada baseada em pequenas amostras impede conclusões definitivas sobre a eficácia potencial de altas doses de vitamina C nesses pacientes, indicando a necessidade de avaliação adicional no contexto da pesquisa clínica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os pacientes em cada grupo estavam em períodos de tempo diferentes, com o grupo da vitamina C primeiro. • risco de morte, 21,3% menor , RR 0,79, $p = 0,52$, tratamento 17 de 153 (11,1%), controle 24 de 170 (14,1%). • risco de admissão na UTI, 1,9% maior , RR 1,02, $p = 1,00$, tratamento 11 de 153 (7,2%), controle 12 de 170 (7,1%). 	Doi: 10.1016 / j.medcli.2021.04.010

USA	Malla et al., 2021	5	Estudo In Vitro	Os autores observaram que a vitamina C inibe a SARS-CoV-2 3Clpro e diferentes resultados clínicos podem ser explicados em parte pelas dosagens amplamente variadas usadas, e eles concluem que a vitamina C e / ou derivados podem se tornar um tratamento importante para COVID-19 e outras infecções virais.	doi: 10.1101 / 2021.05.02.442358
China	Zhao et al., 2021	2B	Estudo antes-depois de correspondência de propensão retrospectiva, com 110 pacientes.	<p>No estudo, 55 pacientes foram tratados com altas doses de vitamina C IV, apresentando menor progressão para doença grave com o tratamento. Os pacientes em cada grupo estavam em diferentes períodos de tempo, a confusão com base no tempo é provavelmente devido à melhoria do SOC ao longo do tempo.</p> <p>A vitamina C pode ser benéfica na limitação do agravamento da doença no estágio inicial da pneumonia por COVID-19, o que pode estar relacionado à melhora da resposta inflamatória, função imunológica e função de coagulação.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Os níveis de indicadores de coagulação, incluindo tempo de tromboplastina parcial ativada e dímero D também foram melhorados no grupo tratamento em comparação com o grupo de controle no Dia 7. • risco de progressão da doença, 72,0% menor , RR 0,28, p = 0,03 , tratamento 4 de 55 (7,3%), controle 12 de 55 (21,8%), ajustado, PSM. • tempo para viral-, 7,7% maior , tempo relativo 1,08, p = 0,79 , tratamento 55, controle 55, PSM. 	doi: 10.3389 / fphar.2021.638556
Irã	Hakamifard et al., 2021	2B	Ensaio clínico, randomizado, controlado, com 72 pacientes.	<p>Neste estudo, 38 pacientes foram tratados com vitamina C e vitamina E, e 34 pacientes controle, mostrando menor admissão na UTI com tratamento, mas não estatisticamente significativo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de admissão na UTI, 46,3% menor , RR 0,54, p = 0,46 , tratamento 3 de 38 (7,9%), controle 5 de 34 (14,7%). • tempo de internação, 1,0% menor , tempo relativo 0,99, p = 0,82 , tratamento 38, controle 34. 	doi: 10.34172 / ipp.2021.xx

USA	Gadhiya et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 283 pacientes.	<p>Foi observado uma maior mortalidade com todos os tratamentos (não estatisticamente significativo). É provável que haja confusão por indicação.</p> <p>No apêndice suplementar, os autores observam que os tratamentos geralmente eram administrados a pacientes que necessitavam de oxigenoterapia. A oxigenoterapia e a admissão na UTI (possivelmente, o artigo inclui a admissão na UTI para o modelo 2 em alguns locais, mas não em outros) foram as únicas variáveis indicadoras de gravidade usadas nos ajustes.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 0,7% maior , RR 1,01, p = 0,98 , tratamento 19 de 55 (34,5%), controle 36 de 226 (15,9%), ajustado, OR convertido em RR, regressão logística multivariada. 	doi:10.1136/bmjopen-2020-042549
USA	Mulhem et al., 2021	2B	Estudo de coorte de caso retrospectivo, com 3.219 pacientes hospitalizados.	<p>Resultados muito diferentes na análise do período de tempo (Tabela S2) e resultados significativamente diferentes de outros estudos para os mesmos medicamentos (por exemplo, heparina OR 3,06 [2,44-3,83]) sugerem confusão significativa por indicação e confusão por tempo.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 32,2% maior , RR 1,32, p = 0,01 , tratamento 157 de 794 (19,8%), controle 359 de 2.425 (14,8%), ajustado, OR convertido em RR, regressão logística. 	doi: 10.1136 / bmjopen-2020-042042
Arábia Saudita	Al Sulaiman et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 739 pacientes graves com COVID-19.	<p>A 739 pacientes foram incluídos neste estudo. Não houve associação entre a administração de ácido ascórbico e mortalidade intra-hospitalar nem mortalidade em 30 dias na UTI (OR (IC 95%): 0,77 (0,476, 1,234), valor de p = 0,2738 e OR (IC 95%): 0,73 (0,438, 1,204), valor de p = 0,215 respectivamente).</p> <p>O uso de ácido ascórbico foi associado a menor incidência de trombose em comparação com o grupo de ácido não ascórbico (6,1% vs. 13% respectivamente); OR (IC 95%): 0,42 (0,184, 0,937), valor de p = 0,0342).: Portanto, a dose suplementar de ácido ascórbico como terapia adjuvante em pacientes graves com COVID-19 não foi associada a benefícios de mortalidade; mas associada a uma menor incidência de trombose.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 14,9% menor , RR 0,85, p = 0,27 , tratamento 46 de 142 (32,4%), controle 59 de 142 (41,5%), OR convertido para RR, PSM. 	doi: 10.21203 / rs.3.rs-354711 / v1

	Irã	Hamidi-Alamdari et al., 2021	2B	Ensaio clínico randomizado, controlado e aberto, fase 2, com 80 pacientes hospitalizados em estado grave com COVID-19.	<p>No estudo, 40 pacientes grave foram tratados com azul de metileno + vitamina C + N-acetil cisteína, mostrando mortalidade mais baixa, hospitalização mais curta e melhora significativa da SpO2 e dificuldade respiratória com o tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 44,4% menor , RR 0,56, p = 0,38 , tratamento 5 de 40 (12,5%), controle 9 de 40 (22,5%). tempo de internação, 37,6% menor , tempo relativo 0,62, p = 0,004, tratamento 40, controle 40. 	doi: 10.24875 / RIC.21000028
	Finlândia	Hemilä et al., 2021	5	Reanálise do ensaio clínico randomizado COVID A a Z	<p>O ensaio COVID A a Z foi “interrompido precocemente por futilidade”. No cálculo do tamanho da amostra, os autores presumiram sintomas 1,0 dia mais curtos por intervenção. A duração dos sintomas foi reduzida em 1,2 dias no braço da vitamina C em comparação com o braço de tratamento usual.</p> <p>Dado que o efeito da vitamina C observado foi 20% maior do que o efeito esperado (1,2 vs. 1,0), é ilógico ter interrompido o ensaio antes por causa da “futilidade”.</p> <p>Nesta reanálise, foi calculada a razão da taxa de recuperação entre a vitamina C e os braços de cuidados usuais e descobrimos que a vitamina C aumentou a taxa de recuperação em 70% (IC de 95% 6,8% a 170%, P = 0,025). Além disso, foi calculado o efeito do tratamento do quantil da vitamina C. No nível do 60º percentil da distribuição dos sintomas, a duração foi de 9 dias no braço de tratamento usual e 6 dias no braço de vitamina C, o que corresponde à redução na duração dos sintomas em 3 dias (IC 95% 3 a 4,6 dias; P <0,001).</p> <p>A análise do efeito do tratamento de quantis indica que pode haver redução de cerca de 30% na duração dos sintomas em pacientes com os sintomas mais longos.</p> <p>Esta reanálise indica a necessidade de ensaios metodologicamente sólidos com um grande número de pacientes para investigar os efeitos do tratamento da vitamina C contra a SARS-CoV-2.</p>	https://www.researchsquare.com/article/rs-289381/v1

	China	Gao et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 76 pacientes.	<p>A dosagem foi de infusão intravenosa de 6g por 12h no primeiro dia e 6g uma vez nos 4 dias seguintes.</p> <p>O risco de mortalidade em 28 dias foi reduzido para o grupo de alta dose de vitamina C versus o grupo de terapia padrão (HR = 0,14, IC de 95%, 0,03-0,72).</p> <p>O status de suporte de oxigênio melhorou mais com altas doses de vitamina C do que com a terapia padrão (63,9% vs 36,1%).</p> <p>Nenhum evento de segurança foi associado à terapia com altas doses de vitamina C.</p> <p>Portanto, a vitamina C em altas doses pode reduzir a mortalidade e melhorar o status de suporte de oxigênio em pacientes com doença por coronavírus em 2019 sem eventos adversos.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 86,0% menor, RR 0,14, p = 0,04 , tratamento 1 de 46 (2,2%), controle 5 de 30 (16,7%), ajustado, KM. 	doi: 10.18632 / aging.202557
	USA	Thomas et al., 2021	2B	Ensaio Clínico, multicêntrico, aberto, controlado, com 214 pacientes ambulatorial.	<p>Um total de 214 pacientes foram randomizados, com média (DP) de idade de 45,2 (14,6) anos e 132 (61,7%) mulheres.</p> <p>O estudo foi interrompido por um baixo poder condicional para benefício, Os pacientes que receberam os cuidados habituais sem suplementação alcançaram uma redução de 50% nos sintomas em uma média (DP) de 6,7 (4,4) dias em comparação com 5,5 (3,7) dias para o grupo de ácido ascórbico, 5,9 (4,9) dias para o grupo de gluconato de zinco, e 5,5 (3,4) dias para o grupo que recebeu ambos (P total = 0,45).</p> <p>Não houve diferença significativa nos resultados secundários entre os grupos de tratamento.</p> <p>Neste ensaio clínico randomizado de pacientes ambulatoriais com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2, o tratamento com altas doses de gluconato de zinco, ácido ascórbico ou uma combinação dos 2 suplementos não diminuiu significativamente a duração dos sintomas em comparação com o padrão sem diferença significativa entre os 4 grupos para o desfecho primário.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 204,2% maior , RR 3,04, p = 0,49 , tratamento 1 de 48 (2,1%), controle 0 de 50 (0,0%), correção de continuidade devido a evento zero. 	doi: 10.1001 / jamanetworkopen.2021.0369

					<ul style="list-style-type: none"> risco de hospitalização, 30,6% menor, RR 0,69, $p = 1,00$, tratamento 2 de 48 (4,2%), controle 3 de 50 (6,0%). tempo de recuperação, 17,9% menor , tempo relativo 0,82, $p = 0,15$, tratamento 48, controle 50, tempo médio para redução de 50% dos sintomas. 	
	USA	Hancock et al., 2021	4	Série de casos de 24 pacientes com COVID-19.	<p>Neste estudo, 12 pacientes eram positivos confirmados e 12 pacientes presumivelmente positivos, todos com evolução clínica totalmente assintomática ou relativamente leve.</p> <p>2 pacientes tinham câncer ativo, 3 pacientes eram sobreviventes do câncer, 1 paciente sem câncer tinha 74 anos.</p> <p>Todos os pacientes foram tratados no início do curso da doença com carga de vitamina D (50.000 UI por dia durante 3 dias), 60 a 240 mg de melatonina e 2.000 mg de vitamina C oral.</p> <p>Os 6 pacientes de alto risco e um paciente de 59 anos foram tratados com pelo menos 2 doses intravenosas de vitamina C.</p> <p>Os 2 pacientes com câncer ativo receberam 75 gramas de vitamina C (um diariamente, o outro em dias alternados).</p> <p>Todos os pacientes de alto risco tiveram um curso clínico quase assintomático e foram testados após 10 dias e todos tiveram um RT PCR para COVID-19 que foi negativo.</p> <p>Portanto, os resultados clínicos são positivos na melhora de pacientes com COVID-19, incluindo pacientes com diferentes fatores de risco, sob suplementação de vitamina C e D e melatonina. Esses suplementos têm um perfil de segurança favorável e já estão sendo sugeridos como terapias potencialmente alteradoras da doença na pandemia de COVID-19 em andamento.</p> <p>Os pacientes foram tratados com vitamina D, vitamina C e melatonina, mostrando resultados positivos sem nenhum paciente com pior do que um caso leve, incluindo 7 pacientes de alto risco.</p>	doi: 10.2139 / ssrn.3779211

China	Zhao et al., 2021	4	Estudo retrospectivo de 12 série de casos de pacientes graves.	<p>A dosagem de vitamina C [mediana (IQR), mg / kg (peso corporal) / dia] foi de 162,7 (71,1–328,6) para pacientes graves e 178,6 (133,3–350,6) para pacientes críticos.</p> <p>Pelo modelo de equação de estimativa generalizada (GEE), a PCR diminuiu significativamente do dia 0 ao 3 e 7 (grave: 59,01 ± 37,9, 12,36 ± 22,12, 8,95 ± 20,4 mg / L; crítico: 92,5 ± 41,21, 33,9 ± 30,2, 59,56 ± 41,4 mg / L).</p> <p>As contagens de linfócitos e células T CD4 + em pacientes graves atingiram níveis normais desde o dia 3.</p> <p>Tendências de melhora semelhantes foram observadas para PaO₂/FiO₂ (grave: 209,3 ± 111,7, 313,4 ± 146, 423,3 ± 140,8; crítico: 119,9 ± 52,7, 201,8 ± 86,64, 190,5 ± 51,99) e pontuação de avaliação de falência de órgão sequencial (grave: 2,83 ± 1,72, 1,33 ± 1,63, 0,67 ± 1,03; crítico: 6,67 ± 2,34, 4,17 ± 2,32, 3,83 ± 2,56).</p> <p>Melhor efeito de melhoria foi observado em pacientes graves do que críticos após tratamento.</p> <p>Portanto, o tratamento com vitamina C pode ser benéfico em aspectos da resposta inflamatória, função imune e orgânica para o agravamento de pacientes com COVID-19.</p>	Doi: 10.21037 / apm-20-1387
China	Xing et al., 2021	2C	Estudo observacional, com 31 pacientes com COVID-19 (25 tratados com vitamina C e 6 não tratados) e 60 voluntários saudáveis.	<p>Foi relatado um novo método para avaliar as concentrações plasmáticas de vitamina C.</p> <p>A vitamina C era deficiente (11,4 µmol / l vs. 52 µmol / l para controles saudáveis), e voltou a uma faixa normal (76 µmol / l) com vitamina C intravenosa.</p> <p>Os autores recomendam vitamina C intravenosa em alta dose para pacientes com COVID-19 em uma dose de 100mg / kg / dia.</p>	doi: 10.1016 / j.jpba.2021.113927
Irã	Jamali Moghadam Siahkali et al., 2021	2B	Ensaio clínico, aberto, controlado, randomizado, com 60 pacientes.	<p>Os pacientes estavam em estágio tardio para adição de vitamina C ao HCQ e lopinavir / ritonavir.</p> <p>Foi encontrado uma redução significativa na temperatura e uma melhora significativa na oxigenação após 3 dias no grupo de vitamina C. Porém, o tempo de internação foi maior e não houve diferença significativa na mortalidade.</p>	doi: 10.21203 / rs.3.rs-139942 / v1

				<ul style="list-style-type: none"> risco de morte, sem alteração , RR 1,00, p = 1,00 , tratamento 3 de 30 (10,0%), controle 3 de 30 (10,0%). risco de ventilação mecânica, 25,0% maior , RR 1,25, p = 1,00 , tratamento 5 de 30 (16,7%), controle 4 de 30 (13,3%). tempo de internação 30,8% maior , tempo relativo 1,31, p = 0,03 , tratamento 30, controle 30. 	
Irã	Darban et al., 2020	2B	Ensaio clínico, piloto, aberto, controlado, randomizado, com 20 pacientes graves.	<p>Os pacientes foram randomizados para tratamento padrão sozinho ou tratamento padrão mais vitamina C IV (2 g, q6hr), melatonina oral (6 mg, q6hr) e sulfato de zinco oral (50 mg, q6hr) para 10 dias. Ambas as modalidades de tratamento foram eficazes para melhorar PaO₂/FiO₂ e saturação de oxigênio. No entanto, não houve diferenças significativas entre os 2 grupos (P> 0,05). Houve reduções nos níveis de PCR, VHS e LDH em ambos os grupos de estudo, embora não significativas. Nenhuma diferença significativa foi observada no tempo de permanência na UTI entre 2 grupos (P = 0,3).</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de progressão da doença, 33,3% menor , RR 0,67, p = 1,00 , tratamento 2 de 10 (20,0%), controle 3 de 10 (30,0%). tempo na UTI, 6,0% menor , tempo relativo 0,94, p = 0,30 , tratamento 10, controle 10. 	doi: 10.22037 / jcma.v6i2.32182
Reino Unido	Holford et al., 2020	5	Revisão Bibliográfica	<p>Revisão do uso de vitamina C para infecções respiratórias, incluindo COVID-19 e os mecanismos de ação. Os autores observam que as evidências até o momento indicam que a vitamina C oral (2–8 g / dia) pode reduzir a incidência e a duração das infecções respiratórias, e a vitamina C intravenosa (6–24 g / dia) mostrou reduzir a mortalidade, unidade de terapia intensiva (UTI) e internação hospitalar e tempo em ventilação mecânica por infecções respiratórias graves. Os autores concluem que, dado o perfil de segurança favorável e baixo custo da vitamina C, e a frequência da deficiência de vitamina C em infecções respiratórias, pode valer a pena testar o status de vitamina C dos pacientes e tratá-los de acordo com administração intravenosa em UTIs e administração oral em hospitais hospitalizados com COVID-19.</p>	doi: 10.3390 / nu12123760

	Paquistão	Kumari et al., 2020	2B	Ensaio clínico, aberto, randomizado, com 150 pacientes hospitalizados.	<p>Neste ensaio clínico randomizado, um grupo recebeu a intervenção [50 mg/kg/dia de intravenosa (IV) VC] junto com a terapia padrão, e o outro grupo recebeu apenas a terapia padrão.</p> <p>Foi observado uma recuperação 26% mais rápida, $p < 0,0001$. 36% menor mortalidade, não estatisticamente significativa devido ao pequeno número de eventos.</p> <p>Portanto, a vitamina C pode melhorar significativamente os sintomas clínicos em pacientes afetados com COVID-19; no entanto, não teve impacto na mortalidade e na necessidade de ventilação mecânica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 36,4% menor , RR 0,64, $p = 0,45$, tratamento 7 de 75 (9,3%), controle 11 de 75 (14,7%). • risco de ventilação mecânica, 20,0% menor , RR 0,80, $p = 0,67$, tratamento 12 de 75 (16,0%), controle 15 de 75 (20,0%). • tempo de recuperação, 26,0% menor , tempo relativo 0,74, $p < 0,001$, tratamento 75, controle 75, dias para ausência de sintomas. • tempo de internação, 24,3% menor , tempo relativo 0,76, $p < 0,001$, tratamento 75, controle 75, dias de internação. 	doi: 10.7759 / cureus.11779
	Índia	Behera et al., 2020	3B	Estudo de caso- controle pareado, com 372 profissionais de saúde.	<p>Foi observado menor incidência de COVID-19 para todos os tratamentos, com significância estatística alcançada para ivermectina.</p> <p>HCQ OR 0,56, $p = 0,29$ Ivermectina OR 0,27, $p < 0,001$ Vitamina C OR 0,82, $p = 0,58$</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de caso COVID-19, 18,0% menor , RR 0,82, $p = 0,58$, tratamento 29 de 67 (43,3%) casos, 38 de 148 (25,7%) controles, ajustado, caso controle OR, modelo 2 de regressão logística condicional. • risco de caso COVID-19, 29,0% menor , RR 0,71, $p = 0,24$, tratamento 29 de 67 (43,3%) casos, 38 de 148 (25,7%) controles, ajustados, caso controle OR, análise de pares combinados. 	doi: 10.1371 / journal.pone.024716 3

	USA	Patel et al., 2020	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 176 pacientes hospitalizados.	<p>Neste estudo descobriu que os pacientes com COVID-19 que receberam ácido ascórbico oral tiveram uma tendência estatisticamente insignificante de diminuição da mortalidade geral, aumento da taxa de extubação e diminuição da mortalidade na UTI em comparação com o grupo controle. Com o perfil de efeitos colaterais baixos, tem sido administrado em doses mais altas na forma intravenosa, freqüentemente em muitos hospitais, com evidências anedóticas mostrando benefícios.</p> <p>Este estudo, foi observado que os pacientes receberam ácido ascórbico oral em uma dose menor do que seria administrado na forma de ácido ascórbico intravenoso.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 96 tratados com vitamina C oral (de 500mg a 1500mg ao dia), apresentando menor mortalidade com o tratamento. • risco de morte, 29,5% menor , RR 0,71, p = 0,18 , tratamento 22 de 96 (22,9%), controle 26 de 80 (32,5%). • risco de morte, 15,6% menor , RR 0,84, p = 0,60 , tratamento 15 de 30 (50,0%), controle 16 de 27 (59,3%), pacientes de UTI. 	doi: 10.1016 / j.chest.2020.08.322
	USA	Arvinte et al., 2020	2B	Ensaio clínico piloto que incluiu 21 pacientes graves.	<p>De 21 pacientes com COVID-19 gravemente enfermos, houve 11 sobreviventes.</p> <p>Os níveis séricos de vitamina C e vitamina D estavam baixos na maioria dos pacientes em estado crítico de UTI com COVID-19.</p> <p>Idade avançada e baixo nível de vitamina C apareceram como fatores de risco co-dependentes para mortalidade por COVID-19 nesta amostra.</p> <p>A resistência à insulina e a obesidade foram prevalentes nesta pequena coorte, mas o tabagismo não.</p> <p>Portanto, neste estudo piloto encontrou níveis séricos baixos de vitamina C e vitamina D na maioria de nossos pacientes em UTI com COVID-19 em estado crítico. Idade avançada e baixo nível de vitamina C apareceram como fatores de risco co-dependentes para mortalidade. Muitos também eram resistentes à insulina ou diabéticos, com sobrepeso ou obesos, conhecidos como fatores de risco independentes para baixos níveis de vitamina C e vitamina D e para COVID-19.</p>	doi: 10.1016 / j.medidd.2020.100064

Espanha	Chiscano-Camón et al., 2020	5	Carta ao editor de resultados de um estudo de coorte, com 18 pacientes graves com COVID-19.	<p>Pequeno estudo de 18 pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo por COVID-19 mostrando que os níveis de vitamina C eram muito baixos - 17 pacientes tinham níveis indetectáveis e um tinha um nível baixo (2,4 mg / L).</p> <p>Neste estudo os níveis de vitamina C estavam extremamente baixos. Apesar da generalização limitada desses resultados, pensa-se que esses achados podem estimular os médicos a medir os níveis de vitamina C em pacientes com COVID-19 para descrever o real impacto dessa alteração.</p>	doi: 10.1186 / s13054-020-03249-y
China	Zhang et al., 2020	2B	Ensaio clínico, randomizado e controlado, com 56 pacientes graves com COVID-19.	<p>Foi observado uma mortalidade reduzida quando utilizado altas doses de vitamina C para pacientes de UTI (mas não estatisticamente significativa). A dosagem foi de 12g de vitamina C / 50ml a cada 12 horas por 7 dias a uma taxa de 12ml / hora.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 50,0% menor , RR 0,50, p = 0,20 , tratamento 6 de 27 (22,2%), controle 11 de 29 (37,9%), ajustado, mortalidade na UTI. • risco de morte, 80,0% menor , RR 0,20, p = 0,04 , tratamento 5 de 27 (18,5%), controle 11 de 29 (37,9%), ajustado, mortalidade na UTI para SOFA> = 3. • risco de morte, 50,0% menor , RR 0,50, p = 0,31 , tratamento 6 de 27 (22,2%), controle 10 de 29 (34,5%), ajustado, mortalidade em 28 dias. • risco de morte, 70,0% menor , RR 0,30, p = 0,07 , tratamento 5 de 27 (18,5%), controle 10 de 29 (34,5%), ajustado, mortalidade de 28 dias para SOFA> = 3. 	doi: 10.1186 / s13613-020-00792-3
USA	Hiedra et al., 2020	4	Série de 17 casos de pacientes com COVID-19.	<p>Os 17 pacientes receberam vitamina C IV para COVID-19, e foi observado uma diminuição significativa nos marcadores inflamatórios, incluindo ferritina e dímero D, e uma tendência à redução das necessidades de FiO2, após a administração de vitamina C.</p> <p>A taxa de mortalidade de pacientes internados nesta série foi de 12% com 17,6% de taxas de intubação e ventilação mecânica.</p> <p>Portanto, o uso de vitamina C IV em pacientes com doença COVID-19 moderada a grave pode ser viável.</p>	doi: 10.1080 / 14787210.2020.1794819

Bélgica	Feyaerts et al., 2020	5	Revisão Bibliográfica	<p>Durante o surto da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 1, foi sugerido o uso de vitamina C.</p> <p>Muitos pacientes com COVID-19 grave apresentam níveis elevados dos mediadores interleucina-6 e endotelina-1. Esses mediadores podem explicar a dependência da idade da pneumonia por COVID-19, a preponderância de pacientes do sexo masculino e obesos ou hipertensos, bem como de pessoas de cor e fumantes.</p> <p>Há evidências claras de que a vitamina C em altas doses pode reduzir esses mediadores.</p> <p>A vitamina C é barata e segura.</p> <p>Portanto, o uso de uma dose relativamente baixa de vitamina C como profilaxia, e em casos de COVID-19 grave, um regime (intravenoso) de alta dose pode ser benéfico.</p>	doi: 10.1016 / j.nut.2020.110948
USA	Krishnan et al., 2020	2B	Estudo observacional retrospectivo, com 152 pacientes.	<p>Foi observado mortalidade mais baixa não ajustada com tratamento com vitamina C, vitamina D, HCQ e zinco, estatisticamente significativo apenas para vitamina C.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 30,7% menor , RR 0,69, p = 0,04 , tratamento 40 de 79 (50,6%), controle 52 de 73 (71,2%), ajustado, OR convertido em RR. 	Doi: 10.1016 / j.jclinane.2020.110005
USA	Biancatelli et al., 2020	5	Revisão Bibliográfica	<p>O ácido ascórbico é uma vitamina essencial para o funcionamento correto do sistema imunológico. Ele desempenha um papel na resposta ao estresse e tem mostrado resultados promissores quando administrado a pessoas em estado crítico.</p> <p>A quercetina é um flavonóide bem conhecido cujas propriedades antivirais foram investigadas em vários estudos.</p> <p>Há evidências de que a coadministração de vitamina C e quercetina exerce uma ação antiviral sinérgica devido à sobreposição de propriedades antivirais e imunomoduladoras e à capacidade do ascorbato de reciclar a quercetina, aumentando sua eficácia. Intervenções seguras e baratas que têm uma lógica biológica sólida devem ser priorizadas para uso experimental no contexto atual de uma pandemia de saúde global.</p> <p>São apresentadas as evidências atuais para o uso de vitamina C e quercetina para profilaxia em populações de alto risco e para o tratamento de pacientes com COVID-19.</p>	doi: 10.3389 / fimmu.2020.01451

	Índia	Kumar et al., 2020	5	Estudo In Vitro	Todas as análises deste estudo previram fortemente o potencial do ácido fólico e seus derivados como o ácido tetrahydrofólico e o ácido 5-metil tetrahydrofólico contra a SARS-COV-2. A forte e estável afinidade de ligação desta vitamina solúvel em água e seus derivados contra o SARS-COV-2, indicando que eles podem ser valiosos medicamentos contra o manejo desta pandemia de COVID-19.	doi: 10.1007 / s13337-020-00643-6
--	-------	-----------------------	---	-----------------	---	--------------------------------------

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS PARA VITAMINA D

Resultados da Meta-análise

- 86% dos 51 estudos de tratamento com vitamina D relatam efeitos positivos (21 estatisticamente significativos de forma isolada).
- A meta-análise de efeitos aleatórios com efeitos combinados usando o desfecho mais sério relatado mostra uma melhora de 81% [65-90%] e 48% [39-55%] para o tratamento precoce e para todos os estudos . Os resultados são semelhantes após a restrição a 46 estudos revisados por pares : 84% [68-92%] e 46% [37-54%], e para os 31 resultados de mortalidade : 79% [61-88%] e 50% [34 -62%].
- Melhorias estatisticamente significativas são observadas em estudos de tratamento para mortalidade , ventilação , admissão à UTI , hospitalização e casos.
- O tratamento da fase tardia com calcifediol/calcitriol mostra uma melhora maior em comparação com o colecalciferol: 78% [67-85%] vs. 45% [24-60%].
- Estudos de suficiência mostram uma forte associação entre a suficiência de vitamina D e os resultados. A metanálise dos 84 estudos com efeitos combinados usando o desfecho mais sério relatado mostra uma melhora de 56% [49-62%].

Figura 24 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para Vitamina D, incluindo 53 estudos usados no Study-c19. Ensaios clínicos com valores de redução de risco (RR < 1) são favoráveis ao tratamento.



Fonte: <https://c19adoption.com/>

VITAMINA D	País	Autor	Tipo de estudo e nível de eficiência	Metodologia	Resultados	Referência / Link
		Paquistão	Asghar et al., 2021	2B	Estudo de coorte, com 91 pacientes hospitalizados	<p>A média de idade foi de 52,6 anos. A deficiência de vitamina D foi significativamente associada à admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) (RR: 3,20; P = 0,048), ventilação invasiva (RR: 2,78; P = 0,043), infiltrados pulmonares persistentes (RR: 7,58; P <0,001) e morte (RR: 2,98; P <0,001) na regressão de Cox univariada.</p> <p>Na regressão multivariada de Cox, apenas morte (RR: 2,13; P = 0,046) e infiltrados pulmonares persistentes (RR: 6,78; P= 0,009) permaneceu significativo após o ajuste para fatores de confusão.</p> <p>Nas curvas de Kaplan Meier, os pacientes com deficiência de vitamina D apresentaram infiltrados pulmonares persistentes e uma maior probabilidade de necessitar de ventilação mecânica do que os pacientes com 25 (OH) D \geq 10 ng / mL. A ventilação mecânica teve que ser iniciada precocemente no grupo deficiente durante a internação de 30 dias (Qui-quadrado: 4,565, P = 0,033).</p> <p>Pacientes com 25 (OH) D \geq 10 ng / mL também demonstraram maior probabilidade de sobrevivência do que aqueles com concentrações de 25 (OH) D <10 ng/mL.</p> <p>A população com deficiência de 25-hidroxivitamina D teve internações mais longas e piores resultados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • foram comparados altos níveis (\geq10 ng/ml) e baixos níveis (<10 ng/ml) • risco de morte 53,1% menor, RR 0,47, p = 0,05 • risco de ventilação mecânica 19,4% menor, RR 0,81, p = 0,32 • risco de internação por UTI 32,9% menor, RR 0,67, p = 0,54.

Itália	Gallelli et al, 2021	2B	Estudo de coorte, com 117 pacientes na Itália	<p>Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada, com pacientes com COVID-19 agudo demonstrando os níveis mais baixos de 25 (OH) D 3 sérico ($9,63 \pm 8,70$ ng/mL), significativamente menores do que os valores relatados por no-COVID-19 pacientes ($15,96 \pm 5,99$ ng/mL, $p = 0,0091$) e pacientes COVID-19 curados ($11,52 \pm 4,90$ ng/mL, $p > 0,05$).</p> <p>Embora os pacientes com hipovitaminose-D grave não tenham mostrado aumento significativo nos níveis de IL-6, os pacientes com COVID-19 aguda manifestaram alta circulação de IL-6 na admissão (mulheres = $127,64 \pm 22,24$ pg / mL, homens = $139,28 \pm 48,95$ ng / mL) que caiu drasticamente após a administração de 1α, 25 (OH) 2 D 3 ($1,84 \pm 0,77$ pg / ml e $2,65 \pm 0,92$ ng / mL, respectivamente).</p> <p>Portanto, esses achados sugerem que uma administração de 1α, 25 (OH) 2 D 3 pode ser útil para o tratamento de pacientes do sexo masculino com infecção aguda por COVID-19.</p>	doi:10.3390/nu13113932
Macedônia do Norte	Atanasovska et al., 2021	2B	Estudo de coorte, com 33 pacientes hospitalizados.	<p>Os pacientes graves com COVID-19 apresentam níveis mais baixos de vitamina D ($18,39 \pm 2,29$ ng / mL vs. $28,47 \pm 3,05$ ng / mL, $p < 0,05$) e maior estresse oxidativo em comparação com o grupo moderado. Quando divididos de acordo com os níveis séricos de vitamina D, os valores significativamente maiores de LDH e D-dímero foram obtido no grupo com vitamina D abaixo de 30 ng/mL, seguido de níveis significativamente mais elevados de peróxidos plasmáticos U.Carr e índice de estresse oxidativo.</p> <p>Portanto, os dados apresentados fornecem uma justificativa para considerar a vitamina D como um importante fator que pode amenizar a gravidade da doença por meio de seus efeitos antiinflamatórios e antioxidantes.</p>	doi:10.1080/13510002.2021.1999126
México	Leal et al.,2021	2B	Um ensaio clínico randomizado, cego e controlado, com 80 pacientes.	<p>Pacientes tratados com suplementação de vitamina D3, vitamina C, zinco, spirulina máxima, ácido fólico, glutamina, proteína vegetal, resveratrol, ácidos graxos ômega-3, l-arginina, magnésio, probióticos e vitaminas do complexo B.</p>	https://doi.org/10.2139/ssrn.3949424

					<p>O tratamento aumentou significativamente a sobrevida e reduziu a mortalidade em comparação ao grupo controle ($p = 0,027$).</p> <p>O tratamento diminuiu a progressão para Assistência de Ventilação Mecânica (AMIU) em 10%, reduziu o período de intubação em 15 dias e aumentou a sobrevida em pacientes intubados em 38% em comparação com o GC.</p> <p>O tratamento apresentou melhora em comparação ao controle em: diminuição do oxigênio suplementar ($p = 0,014$), o teste qSOFA ($p = 0,040$), constipação ($p = 0,014$), o teste PHQ-9 ($p = 0,040$) 003), e no seguimento, saturação com oxigênio ($p = 0,030$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 85.7% menor, RR0,14, $p=0,03$ • risco de ventilação mecânica, 57,1% menor, RR0,43, $p=0,31$ 	
Reino Unido	Hurst et al., 2021	2C	Estudo transversal, com 259 pacientes hospitalizados.	<p>Em COVID-19 e influenza A, o total de 25 (OH) D medido no início da doença foi menor em pacientes que receberam ventilação mecânica invasiva (VMI) (19,6 vs 31,9 nmol / L ($p < 0,0001$) e 22,9 vs 31,1 nmol / L ($p = 0,0009$), respectivamente).</p> <p>No COVID-19, a 25 (OH) D livre biologicamente ativa se correlacionou com a 25 (OH) D total e foi menor em pacientes que receberam VMI, mas não foi associada a mediadores inflamatórios circulantes selecionados.</p> <p>Portanto, a deficiência/insuficiência de vitamina D estava presente na maioria dos pacientes hospitalizados com COVID-19 ou influenza A e se correlacionou com a gravidade e persistiu em sobreviventes de doenças críticas em concentrações esperadas para interromper o metabolismo ósseo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 68,4% menor, RR 0,32, $p=0,05$ em pacientes com níveis superiores à 50nmol/L. • risco de ventilação mecânica, 66,0% menor, RR0,34, $p=0,004$ em pacientes com níveis superiores à 50nm/L. 	doi:10.1136/bmjopen-2021-055435	

Emirados Árabes Unidos	Al-Anouti et al.,2021	3B	Estudo caso-controle com 646 pacientes positivos para COVID-19. Foram analisados seus níveis sorológicos.	<p>Os dados genotípicos dos genes GC, NADSYN1, VDR e CYP2R1, juntamente com dados sobre os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, foram compilados em pacientes internados em um grande hospital nos Emirados Árabes.</p> <p>Foram identificados 12 nucleotídeo único polimorfismos associados à condição COVID-19 crítica: rs59241277, rs113574864, rs182901986, rs60349934 e rs113876500; rs4944076, rs4944997, rs4944998, rs4944979 e rs10898210; e rs11574018 e rs11574024. E foi relatado associações significativas entre os determinantes genéticos do metabolismo da vitamina D e a gravidade do COVID-19 na população dos Emirados Árabes Unidos.</p> <p>Portanto, existe associação entre determinantes genéticos do metabolismo e a deficiência de vitamina D e casos graves de COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de casos graves, 68,1% menor, RR 0,32, P <0,001. 	doi:10.3390/nu13113680
México	Ramirez-Sandoval et al., 2021	3B	Estudo de coorte retrospectivo, com 2.908 pacientes hospitalizados.	<p>De 2.908 pacientes, 571 (19,6%) tinham deficiência de vitamina D (definida como um nível sérico de 25-hidroxivitamina D <12,5 ng / mL [<31,25 nmol / L]), e 1069 (36,7%) tinham níveis entre 12,5 ng / mL (31,25 nmol / L) e 20 ng / mL 850 nmol / L).</p> <p>Em comparação com indivíduos sem deficiência de vitamina D, aqueles com nível de 25-hidroxivitamina D <12,5 ng / mL tiveram maiores taxas de mortalidade hospitalar em 30 d (28,0 vs. 17,3%; p <0,001), mortalidade global (31,9 vs. 20,8 %; p <0,001), necessidade de ventilação mecânica (23,8 vs. 17,2%; p <0,001) e permanência hospitalar significativamente mais longa.</p> <p>Na análise não ajustada, o risco de morte intra-hospitalar foi maior para pacientes com deficiência de vitamina D. Depois de ajustar para fatores de confusão, o risco de morte hospitalar em 30 dias permaneceu significativamente maior</p>	doi:10.1016/j.arcmed.2021.09.006

					<p>em pacientes com deficiência de vitamina D. Em comparação com outros biomarcadores clínicos, a deficiência de vitamina D foi um marcador preditivo independente de mortalidade intra-hospitalar após ajuste para fatores de confusão.</p> <p>Portanto, níveis muito baixos de 25-hidroxivitamina D medidos na admissão hospitalar foram significativamente associados à mortalidade intra-hospitalar e são um biomarcador prognóstico útil em pacientes com COVID-19 grave.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 31,5% menor, RR 0,68, $p < 0,001$. • tempo de internação, 22.2% menor, RR 0,78, $p < 0,001$. 	
Irã	Maghbooli et al., 2021	1B	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 106 pacientes hospitalizados.	<p>Dentro de 30 e 60 dias, 76,4% (26 de 34) e 100% (24 de 24) dos pacientes que receberam 25 (OH) D 3 tinham uma concentração suficiente de 25 (OH) D 3 circulante, enquanto $\leq 12,5\%$ dos os pacientes do grupo de placebo tiveram concentração suficiente de 25 (OH) D 3 circulante durante o acompanhamento de 2 meses.</p> <p>Foi observado tendência geral de redução de internação, duração da unidade de terapia intensiva, necessidade de assistência ventilatória e mortalidade na 25 (OH) D 3 grupo comparado ao grupo placebo, mas as diferenças não foram estatisticamente significativas.</p> <p>O tratamento com 25 (OH) D 3 oral foi associado a um aumento significativo na porcentagem de linfócitos e diminuição na proporção de neutrófilos/linfócitos nos pacientes. A proporção mais baixa de neutrófilos para linfócitos foi significativamente associada à redução dos dias de internação na unidade de terapia intensiva e da mortalidade.</p> <p>Portanto, a 25 (OH) D 3 oral foi capaz de corrigir a deficiência/insuficiência de vitamina D em pacientes com COVID-19, o que resultou na melhora da função imunológica</p>	doi:10.1016/j.eprac.2021.09.016	

					<p>ao aumentar a porcentagem de linfócitos sanguíneos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 40,0% menor, RR 0,60, p = 0,72. • risco de ventilação mecânica, 60,0% menor, RR 0,40, p = 0,44, • risco de internação por UTI, 40,0% menor, RR 0,60, p = 0,42, • tempo de UTI, 36,4% menor, tempo relativo 0,64, p = 0,20 • tempo de internação, 16,7% menor, tempo relativo 0,83, p = 0,10. 	
Irã	Afaghi et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 646 pacientes hospitalizados.	<p>A presença de comorbidade, tempo de internação, admissão na UTI, e a necessidade de ventilação mecânica invasiva e as complicações gerais foram significativamente maiores em pacientes com deficiência de vitamina D (p-valor <0,001). 46,8% (51/109) dos pacientes com deficiência de vitamina D morreram devido à doença, enquanto a taxa de mortalidade entre os grupos de vitamina D insuficiente e suficiente foi de 29,4% (83/282) e 5,5% (14/255), respectivamente. A análise multivariada ajustada para idade, sexo e comorbidades indicou a deficiência de vitamina D como um fator de risco independente para mortalidade (OR = 3,3, p-valor = 0,002). Portanto, a deficiência de vitamina D é um forte fator de risco para mortalidade e gravidade da infecção por SARS-CoV-2. A suplementação de vitamina D pode ser capaz de prevenir ou melhorar o prognóstico de COVID-19 durante esta pandemia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 55% menor em pacientes não deficientes. RR 0,45, p=0,002. • risco de ventilação mecânica 55,9% menor, RR 0,44, p<0,001 • risco de internação por UTI 34,1% menor, RR 0,66, p<0,001. 	doi:10.1620/tjem.255.127	

Espanha	Caballero-García et al., 2021	2B	Ensaio clínico randomizado piloto, com 30 pacientes	<p>O tratamento com vitamina D (colecalfiferol: 2.000 UI/dia) e placebo foi realizado por 6 semanas.</p> <p>Após a suplementação de vitamina D, foi observado que os níveis de creatina quinase sérica voltaram aos valores ideais. Essa mudança sugere um papel protetor da vitamina D contra o catabolismo muscular em comparação com o placebo.</p> <p>Em termos de resultados de testes físicos, observamos apenas pequenas melhorias não significativas, embora os pacientes relatassem sentir-se melhor.</p> <p>Portanto, a suplementação com vitamina D produz reduções nos indicadores de lesão muscular, o que pode, em última instância, contribuir para a melhoria do estado de saúde e qualidade de vida dos pacientes que sofreram de COVID-19, durante o processo de recuperação.</p>	doi:10.3390/medicina57101079
Turquia	Yildiz et al., 2021	2C	Estudo observacional, com 207 pacientes hospitalizados.	<p>De 207 pacientes, 37 receberam vitamina D, enquanto 170 não.</p> <p>Os valores demográficos, radiológicos e laboratoriais médios foram semelhantes entre os grupos.</p> <p>O nível médio de vitamina D no plasma sem suporte de vitamina D (n = 170) foi de $50,82 \pm 16,12$ ng / ml (30,28-81,35) vs. $16,98 \pm 6,2$ ng / ml (4,20-28,30) no grupo de vitamina D.</p> <p>O achado mais notável foram as taxas de mortalidade; enquanto apenas 1 paciente (2,7%) morreu no grupo de vitamina D, 24 pacientes (14,1%) morreram no grupo sem suplementação de vitamina D (p = 0,038).</p> <p>Portanto, uma dose única de 300.000 UI de vitamina D parece representar uma abordagem adjuvante útil, prática e segura para o tratamento ou prevenção de COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte 80,9% menor, RR 0,19, p=0,04. • risco de internação por UTI 94,5% menor, RR 0,06, p=0,13. • tempo de internação 9,6% menor, RR 0,90 p=0,32. 	doi:10.4149/BLL_2021_119

Alemanha	Borsche et al., 2021	2A	Revisão Sistemática	<p>Um estudo populacional e sete estudos clínicos foram identificados, os quais relataram os níveis sanguíneos D3 pré-infecção ou no dia da admissão hospitalar.</p> <p>A regressão sugeriu um ponto teórico de mortalidade zero em aproximadamente 50 ng / mL D3.</p> <p>Portanto, os conjuntos de dados fornecem fortes evidências de que D3 baixo é um preditor, e não apenas um efeito colateral da infecção.</p>	doi:10.3390/nu13103596
Espanha	Arroyo-Díaz et al., 2021	2C	Estudo transversal, com 1.267 pacientes hospitalizados.	<p>No geral, 14,9% dos indivíduos estavam em tratamento com suplementação ativa de vitamina D antes da admissão.</p> <p>Os indivíduos do grupo de vitamina D eram significativamente mais velhos do que os indivíduos sem suplementação de vitamina D.</p> <p>Foi observado taxas mais elevadas do desfecho primário (óbito e / ou VMI) entre as pessoas com uso prévio de vitamina D (30,1 vs. 22,9% nas não tratadas).</p> <p>Na análise bivariada, o uso prévio de vitamina D associou-se positivamente com óbito e / ou VMI; entretanto, após ajuste para outros fatores de risco, essa associação desapareceu.</p> <p>Portanto, os autores observaram que a suplementação de vitamina D antes da internação resultou em menos internações em UTI para pacientes com COVID-19, porém, não demonstrou diferença significativa para mortalidade ou ventilação mecânica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte 12,4% maior, RR: 1,12, p=0,59. • risco de ventilação mecânica, 43,3% menor, RR=0,57, p=0,22. • risco de internação em UTI, 44,2% menor, RR 0,56, p=0,03. • tempo de internação, 11,8% menor, risco relativo 0,88, p=0,2. 	doi:10.3389/fpubh.2021.758347
USA	Castle et al.,	5	Revisão Bibliográfica	Os dados disponíveis indicaram que as intervenções	doi:10.2147/JIR.

		2021			<p>adjuvantes afetaram 68,4% dos marcadores inflamatórios impactados pelo COVID-19, enquanto a medicação farmacêutica padrão afetou 26,3%.</p> <p>Os cuidados adjuvantes não padronizados parecem ter efeitos comparáveis ou superiores em comparação com Remdesivir e Tocilizumab nos marcadores inflamatórios mais impactados pelo COVID-19. Juntamente com os padrões de cuidado, melatonina, vitamina D3 e meditação devem ser considerados para o tratamento da infecção por SARS-COV-2 e doença COVID-19.</p>	S323356
Reino Unido	Marino-Ramirez et al., 2021		2B	Estudo de coorte, com 35.339 pacientes.	Os pesquisadores relataram que há diminuição dos casos de COVID-19 e outras doenças em pessoas de classe econômica baixa quando estas utilizam vitamina D.	doi:10.1101/2021.09.20.21263865
Irã	Derakhshani et al., 2021		2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 290 pacientes hospitalizados.	<p>142 pacientes tinham concentrações de vitamina D inferiores a 20 ng/ml, definidas como deficiência de vitamina D. Pacientes COVID-19 com deficiência de vitamina D tinham maior probabilidade de morrer, requerem UTI e ventilação mecânica invasiva com base em resultados de regressão logística univariada. Embora, após ajuste para potenciais confundidores, como sexo e idade, a associação entre vitamina D e necessidade de ventilação mecânica invasiva tenha perdido sua significância, os valores ajustados para risco de morte e necessidade de UTI ainda foram estatisticamente significantes.</p> <p>Portanto, a deficiência de vitamina D pode ser considerada um preditor de resultados ruins e mortalidade em pacientes com COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 44,8% menor, RR 0,55, p = 0,05 • risco de ventilação mecânica, 41,7% menor, RR 0,58, p = 0,09 • risco de internação por UTI, 37,3% menor, RR 0,63, p = 0,04. 	doi:10.1002/fsn3.2591

India	Padhi et al.,	2C	Estudo observacional	Uma correlação inversa foi observada entre o nível médio de 25 (OH) D e taxa de infecção SARS-CoV-2 e taxa de mortalidade. Portanto, o estudo revelou uma associação de vitamina D com infecção por SARS-CoV-2 e mortalidade relacionada.	doi:10.1016/j.intimp.2020.107001	
USA	Pickard et al.,	5	Estudo in vitro.	Usando a nano-luciferase como uma medida de replicação do vírus, foi identificado 35 drogas que reduziram a replicação em células Vero e hepatócitos humanos quando tratados antes da infecção por SARS-CoV-2 e encontraram amodiaquina, atovaquona, bedaquilina, ebastina, LY2835219, manidipina, panobinostate e vitamina D3 sejam eficazes em retardar a replicação do SARS-CoV-2 em células humanas quando usados para tratar células infectadas. Portanto, alguns compostos (incluindo a vitamina D) foram estudados e no final do estudo foi observado que vários deles retardam a replicação viral em casos de SARS-COV-2.	doi:10.1371/journal.ppat.1009840	
USA	Elamir et al., 2021	2B	Ensaio clínico randomizado aberto controlado, com 50 pacientes hospitalizados.	Os indivíduos receberam tratamento aleatório com calcitriol 0,5 µg por dia por 14 dias ou alta hospitalar; ou nenhum tratamento (1: 1). O grupo controle teve um aumento médio de +13,2 na alta e o grupo calcitriol teve um aumento de +91,04 (p=0,0305), sugerindo uma melhora na oxigenação entre os indivíduos que receberam calcitriol. Além disso, 12 pacientes do grupo controle necessitaram de suplementação de oxigênio na admissão e 21 deles receberam alta em ar ambiente. 14 indivíduos precisaram de suplementação de oxigênio no grupo de calcitriol na admissão, enquanto todos os 25 receberam alta em ar ambiente. Outros marcadores clínicos mostraram que o tempo médio de	doi:10.1016/j.bone.2021.116175	

					<p>internação foi de 9,24 no grupo controle em comparação com 5,5 dias no grupo de calcitriol.</p> <p>A necessidade de transferência para a UTI foi de 8 no grupo controle e 5 no grupo do calcitriol. Houve 3 mortes e 4 readmissões no grupo de controle e 0 mortes e 2 readmissões no grupo de calcitriol.</p> <p>Portanto, este estudo piloto ilustra a melhora na oxigenação entre pacientes hospitalizados com COVID-19 tratados com calcitriol.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 85,7% menor, RR 0,14, p = 0,23. • risco de ventilação mecânica, 80,0% menor, RR 0,20, p = 0,48. • risco de internação por UTI, 37,5% menor, RR 0,62, p = 0,33. • tempo de internação, 40,5% menor, tempo relativo 0,60, p = 0,14. 	
	Irã	Bagheri et al.,	2C	Estudo transversal, com 510 pacientes.	<p>A ingestão de vitamina D3 foi relatada em 30% (103 pacientes) dos pacientes ambulatoriais e 16,5% (28 pacientes) dos pacientes hospitalizados.</p> <p>Isso mostra que, a frequência de consumo de vitamina D3 no grupo de pacientes ambulatoriais foi maior do que no grupo de pacientes internados. Esta diferença significativa também foi mostrada no consumo de zinco, em 29 pacientes (9%) pacientes ambulatoriais versus 4 pacientes (2%) pacientes internados foram relatados (P=0,007).</p> <p>A regressão multi-nominal mostrou que a ingestão de vitamina D3 tem um efeito de suporte e reduz o risco de exacerbação e agravamento da doença.</p> <p>Portanto, foi observado menor risco de gravidade com suplementação de vitamina D (estatisticamente significativa) e zinco (não estatisticamente significativa).</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de progressão da doença, 70,9% menor, RR 0,29, p = 0,02. 	doi:10.18502/jfrh.v14i3.4668

					<ul style="list-style-type: none"> risco de estar no grupo internado versus ambulatorial, 37,9% menor, RR 0,62, p = 0,11. 	
Egito	Soliman et al.,	2B	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo, com 56 pacientes idosos diabéticos hospitalizados.	<p>Nenhuma diferença significativa na mortalidade em 6 semanas foi observada entre os pacientes que receberam vitamina D e os pacientes que receberam placebo. A suplementação de vitamina D não reduziu a gravidade ou mortalidade de COVID-19 em 6 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte 63,4% menor, RR 0,37, p = 0,21. risco de ventilação mecânica 20,0% menor, RR 0,80, p = 0,56. 	doi:10.1177/20101058211041405	
USA	Ben-Eltriki et al., 2021	2A	Revisão e meta-análise de 24 estudos observacionais.	<p>A média de idade dos pacientes foi de 61,1 anos; 56% eram do sexo masculino. O baixo nível de vitamina D foi estatisticamente associado a maior risco de morte e maior risco de desenvolver pneumonia COVID-19 grave. Pacientes com níveis baixos de vitamina D tiveram uma prevalência maior de hipertensão e doenças cardiovasculares, troponina sérica anormalmente alta e níveis de dímero D, bem como interleucina-6 e proteína C reativa elevados do que aqueles com 25 (OH) D sérico níveis ≥ 30 ng/ml.</p>	doi:10.1080/07315724.2021.1951891	
Rússia	Karonova et al., 2021	2B	Estudo observacional, com 161 pacientes hospitalizados	<p>A deficiência de vitamina D foi diagnosticada em 90 pacientes, incluindo 37 com deficiência grave. Em pacientes com curso grave da doença, o nível de 25 (OH) D foi menor, e a deficiência de vitamina D foi mais comum do que em pacientes com curso moderado. Em pacientes que morreram, 25 (OH) D foi de 9,6ng / mL, em comparação com 14,8 ng / mL em pacientes que receberam alta (p=0,001). Portanto, a deficiência grave de vitamina D foi associada a um</p>	doi:10.3390/nu13093021	

					<p>risco aumentado de gravidade de COVID-19 e desfecho fatal.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● risco de morte 77,8% menor, RR 0,22, p = 0,006. ● risco de morte 84,8% menor, RR 0,15, p = 0,06. ● risco de COVID-19 grave 67,3% menor, RR 0,33, p = 0,005 (na suplementação de >10ng/ml). ● risco de caso grave COVID-19, 53,2% menor, RR 0,47, p = 0,13 (com suplementação de >20ng/ml). 	
USA	Pecina et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 92 pacientes hospitalizados.	<p>Cerca de 15 pacientes (16,3%) tinham níveis de 25 (OH) D <20 ng / mL. Apenas 1 paciente (3,4%) que documentou suplementação de vitamina D antes da admissão tinha 25 (OH) D <20 ng / mL. As concentrações séricas de 25 (OH) D não foram significativamente associadas a nenhum dos resultados primários de dias de oxigênio, duração da hospitalização, admissão à unidade de terapia intensiva (UTI), necessidade de ventilação mecânica ou mortalidade em nenhum dos modelos multivariáveis ajustados.</p> <p>O ajuste para o dia de hospital da amostragem da 25 (OH) D não alterou a relação da 25 (OH) D com nenhum resultado.</p> <p>Portanto, o status da vitamina D não foi relacionado a nenhum dos desfechos primários que refletem a gravidade do COVID-19 em pacientes hospitalizados.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● risco de morte 35,9% menor, RR 0,64, p = 0,74. ● risco de ventilação mecânica 56,9% menor, RR 0,43, p = 0,22. ● risco de internação por UTI, 13,1% maior, RR 1,13, p = 0,57. 	doi:10.1177/21501327211041206	
Irã	Golabi et al., 2021	2B	Estudo de coorte, com 106 pacientes	<p>A concentração sérica de 25 (OH) D não foi significativamente menor em pacientes com doença moderada (19 ± 12 ng/mL) do que em pacientes assintomáticos ou doença leve (29 ± 18 ng/mL), com uma tendência observada para uma concentração sérica mais baixa de 25 (OH) D em pacientes com doença moderada do que assintomática ou leve (p= 0,054).</p>	doi:10.3390/nu13103368	

					<p>Os pacientes infectados ($101 \pm 18 \mu\text{g/dL}$) apresentaram menor concentração sérica de zinco do que os participantes potencialmente não infectados ($114 \pm 13 \mu\text{g / dL}$) ($p = 0,01$). Pacientes com status de vitamina D normal e insuficiente no segundo ao sétimo dia de doença tiveram diminuição dos sintomas gerais em comparação com pacientes com vitamina D deficiência.</p> <p>Portanto, este estudo revelou a importância da medição de 25 (OH) D para prever a progressão dos sintomas gerais e pulmonares e mostrou que os pacientes infectados tinham concentrações de zinco significativamente mais baixas do que os participantes potencialmente não infectados.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de caso COVID-19 25,4% maior, RR 1,25, $p = 0,56$. 	
	Índia	Varikasuvu et al., 2021	1A	Revisão Sistemática e meta-análise de Ensaio Clínicos Randomizados.	<p>Um total de 6 ensaios clínicos randomizados com 551 pacientes COVID-19 foram incluídos.</p> <p>A evidência coletiva geral reunindo todos os resultados em todos os ECRs indicou o uso benéfico da intervenção com vitamina D no COVID-19. No entanto, nenhuma significância estatística foi observada para resultados individuais de cuidados na UTI e mortalidade, embora taxas diminuídas tenham sido observadas.</p> <p>As taxas de positividade de RT-CR diminuíram significativamente no grupo de intervenção em comparação com os grupos sem vitamina D.</p> <p>Portanto, pacientes com COVID-19 suplementados com vitamina D são mais propensos a demonstrar menos taxas de admissão na UTI, eventos de mortalidade e positividade para RT-PCR. No entanto, nenhuma significância estatística foi alcançada para resultados individuais de UTI e óbitos.</p>	https://doi.org/10.1101/2021.08.22.21262216
	USA	Song et al.,	5	Estudo in sílico	Os resultados mostram que a vitamina D3 e seus derivados	doi:10.1080/07391102.2

		2021		(computacional)	<p>hidroxilados são favoráveis para ligar o sítio ativo de TMPRSS2 e o (s) sítio (s) de ligação entre ACE2 e SARS-CoV2-RBD, o que indica que a vitamina D3 e seus derivados hidroxilados biologicamente ativos podem servir como inibidores de TMPRSS2 e podem inibir a ligação de ACE2 de SARS-CoV-2 RBD para prevenir a entrada de SARS-CoV-2. Os resultados propõem que a vitamina D3 e seus derivados hidroxilados biologicamente ativos são drogas ou adjuvantes promissores no tratamento da COVID-19.</p>	021.1964601
	Irã	Shakeri et al., 2021	2B	Estudo de coorte, com 293 pacientes hospitalizados.	<p>Dos 293 internados, a mediana de idade foi de 53 anos e 147 (50,17%) eram do sexo feminino. Trinta e sete pacientes (12,62%) foram internados na unidade de terapia intensiva (UTI) e quarenta e dois (14. 32%) morreu.</p> <p>Os níveis séricos de zinco, vitamina B12 e 25 (OH) D foram mais baixos em pacientes que morreram do que aqueles que foram admitidos em UTI ou não e sobreviveram; no entanto, essas diferenças não foram estatisticamente significativas para a vitamina B12 e 25 (OH) D.</p> <p>As concentrações séricas de zinco, vitamina B12 e 25 (OH) D no momento da admissão não afetaram o tempo de internação em pacientes com COVID-19.</p> <p>Portanto, parece que os níveis séricos de 25 (OH) D, vitamina B12 e especialmente zinco no momento da admissão podem afetar os resultados clínicos em pacientes com COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> • níveis mais baixos de zinco em casos de morte em comparação com casos sobreviventes em Covid-19. • níveis mais baixos de B12 e D em casos de morte em comparação com casos sobreviventes em Covid-19. • nenhum efeito dos níveis de zinco, B12 e D no tempo de internação hospitalar em COVID-19. 	doi:10.1002/jmv.27277

Itália	Di Filippo et al., 2021	2B	Estudo de coorte, com 88 pacientes	<p>O nível médio de vitamina D (VD) foi de 16,3 ng/mL e deficiência de VD foi encontrada em 68,2% dos pacientes. A deficiência de VD foi encontrada com mais frequência em pacientes do sexo masculino e naqueles afetados por COVID-19 grave.</p> <p>As análises de regressão mostraram uma correlação positiva entre VD e relação PaO₂/FiO₂, e correlações negativas entre VD e glicose plasmática, IMC, relação neutrófilos/linfócitos, PCR e IL-6.</p> <p>Pacientes com hipovitaminose-D e diabetes mellitus, assim como aqueles com hipovitaminose-D e excesso de peso, foram mais frequentemente acometidos por doença grave com pior resposta inflamatória e parâmetros respiratórios, em comparação com aqueles sem ou apenas uma dessas condições.</p> <p>Houve uma associação estrita dos níveis de VD com a glicemia e o IMC em pacientes com COVID-19. A deficiência de VD pode ser um novo mecanismo fisiopatológico comum envolvido no efeito prejudicial da hiperglicemia e adiposidade na gravidade da doença.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● risco de morte, 10,7% menor RR 0,89, p = 1,00. ● risco de internação por UTI 41,6% menor, RR 0,58, p = 0,22. ● risco de COVID-19 caso grave 39,6% menor, RR 0,60, p = 0,04. 	doi:10.1210/clinem/dgab599
Turquia	Sinaci et al., 2021	3B	Estudo caso-controle, 159 pacientes com COVID-19 gestantes e 332 controles saudáveis.	<p>Os níveis de vitamina D das gestantes do grupo COVID-19 (12,46) foram inferiores aos do grupo controle (18,76).</p> <p>Os níveis de vitamina D 25-OH daqueles na categoria COVID-19 leve (13,69) foram significativamente maiores do que aqueles na categoria moderada/grave (9,06).</p> <p>Em termos de suplementação de vitamina D, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. No entanto, observou-se que todos aqueles que tiveram COVID-</p>	doi:10.1016/j.jsbmb.2021.105964

					<p>19 grave foram os pacientes que não tomaram suplementação de vitamina D.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de caso moderado/grave 79,5% menor, RR 0,21, $p < 0,001$ com suplementação de $>10\text{ng/ml}$. • risco de caso COVID-19 59,9% menor, RR 0,40, $p < 0,001$ com suplementação de $>10\text{ng/ml}$. 	
Turquia	Alpcan et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo.	<p>A idade média dos pacientes com COVID-19 foi de 10,7 anos e 43 (57,3%) pacientes com COVID-19 eram do sexo masculino.</p> <p>O nível médio de vitamina D sérica foi significativamente menor no grupo COVID-19 do que no grupo controle ($21,5 \pm 10,0$ vs. $28,0 \pm 11,0$ UI, $P < 0,001$).</p> <p>A proporção de pacientes com deficiência de vitamina D foi significativamente maior no grupo COVID-19 do que no grupo controle (44% vs. 17,5%, $P < 0,001$).</p> <p>O nível de proteína C reativa foi maior no grupo com baixo teor de vitamina D, embora a diferença não tenha alcançado significância estatística.</p> <p>Portanto, o estudo fornece uma visão sobre a relação entre a deficiência de vitamina D e COVID-19 para estudos futuros. A intervenção empírica com vitamina D pode ser justificada por baixos níveis séricos de vitamina D.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de caso COVID-19 73,0% menor, RR 0,27, $p < 0,001$ com suplementação de $>20\text{ng/ml}$. 	doi:10.1017/S0950268821001825	
Reino Unido	Eden et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 72 pacientes de UTI	<p>Foram incluídos 54 (75%) homens, com idade média de 57,1 anos. No geral, a mortalidade foi de 24 (33%). Nenhuma associação significativa com mortalidade foi observada entre as categorias de IMC.</p> <p>O status de vitamina D não se associou significativamente com a mortalidade ($p = 0,131$). No entanto, 32% dos pacientes com níveis baixos de vitamina D (<25 IU / L) morreram, em comparação com 13% dos pacientes com níveis de vitamina</p>	doi:10.1136/bmjnph-2021-000270	

					<p>D > 26 IU/L.</p> <p>A deficiência de vitamina D também pode estar associada a resultados mais desfavoráveis e mortalidade, apoiando um possível papel da vitamina D na função imunológica específica para inflamação pulmonar e fisiopatologia de COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte 63,9% menor, RR 0,36, p = 0,10, com suplementação de ≥25nmol/L (11,5%) e <25nmol/L (32,0%) • risco de morte 92,9% menor, RR 0,07, p = 0,18, com suplementação de ≥50nmol/L (0,0%) e <50nmol/L (25,6%). 	
Brasil	Ribeiro et al., 2021	2B	Estudo de coorte, com 1.634 pacientes.	<p>A média sérica de 25 (OH) D foi 33,6 ng/mL. A deficiência de vitamina D (<20 ng/mL) foi encontrada apenas em 2,6% dos participantes.</p> <p>A análise multivariada demonstrou que os pacientes > 49 anos com 25 (OH) D insuficiente (<30 ng / mL) apresentaram chances aumentadas de teste positivo para SARS-CoV-2. O mesmo é observado entre aqueles com colesterol total > 190 mg/DL.</p> <p>Portanto, a concentração insuficiente de 25 (OH) D (<30 ng / mL) e o colesterol total alto foram associados à infecção por SARS-CoV-2 entre adultos > 48 anos na população do estudo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de caso COVID-19 50,5% menor, RR 0,50, p = 0,01 de pacientes com níveis acima de 30ng/ml. 	doi:10.1016/j.cca.2021.08.003	
Índia	Nimavat et al., 2021	3B	Estudo caso-controle, com 156 casos de PCR+ e 204 controles.	<p>O estado de vitamina D (deficiência ideal, leve a moderada e deficiência grave) diferiu significativamente entre casos e controles. Na análise de regressão, a diferença no nível de vitamina D foi significativa.</p> <p>A associação entre o estado de vitamina D e o grupo de gravidade clínica foi estatisticamente significativa entre os casos.</p> <p>Entre todas as variáveis, idade, diabetes, hipertensão e</p>	doi:10.1016/j.amsu.2021.102661	

					<p>gravidade clínica estiveram associados ao pior desfecho. Portanto, o status de vitamina D parece estar fortemente associado à gravidade clínica da COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte 50,4% menor, RR 0,50, p = 0,17 em pacientes com níveis acima de 10ng/ml. • risco de COVID-19 caso grave 67,6% menor, RR 0,32, p = 0,003, em pacientes com níveis acima de 10ng/ml. 	
Irã	Mohseni et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 603 pacientes, 192 tomando suplemento de vitamina D.	<p>A média de IMC em grupos com sintomas de gravidade de moderado, grave e pessoas mortas, foi significativamente maior do que saudável e grupos sintomas leves (p=0,001). Não houve diferença significativa no percentual de ingestão de vitamina C, D3, zinco, ferro e suplementos multivitamínicos, entre os grupos, nos últimos seis meses (p=0,11). Portanto, este estudo indicou o papel do IMC mais elevado na ocorrência e gravidade do COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de caso COVID-19 12,4% menor, RR 0,88, p = 0,09. 	doi:10.1108/NFS-11-2020-0421	
Irã	Matin et al., 2021	3B	Estudo de caso-controle, com 394 pacientes.	<p>Foi observada uma associação direta da deficiência de vitamina D com a infecção de COVID-19 e gravidade. 84,4% dos pacientes com COVID-19 neste estudo tinham deficiência de vitamina D. O nível médio de albumina diminuiu significativamente nos pacientes infectados que apresentavam sintomas respiratórios. No presente estudo, uma correlação negativa considerável foi estabelecida entre os níveis de vitamina D e a gravidade da infecção por COVID-19. Isso se reflete na natureza imunomoduladora e inibitória da vitamina D para a replicação viral.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de caso COVID-19, 66,1% menor, RR 0,34, p < 0,001, controle de caso OR, >20ng/ml. 	doi:10.1007/s00203-021-02482-5	

Bahrein	Al-Salman et al., 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 450 pacientes hospitalizados.	<p>A média de idade foi $46,4 \pm 12,4$ anos e 349 (78%) eram homens.</p> <p>A concentração média de 25 (OH) D foi 41,7nmol/L para toda a amostra.</p> <p>A deficiência grave de vitamina D (<25 nmol/L) estava presente em 20%, deficiência leve a moderada em 55%, em 18% e suficiência em 7%. A análise de regressão multinomial mostrou que a deficiência de vitamina D foi associada a um aumento de 83% no risco de admissão em UTI após correção para idade e sexo (odds ratio = 1,8; p = 0,03).</p> <p>Portanto, a deficiência grave de vitamina D foi associada a um tempo de recuperação mais longo do COVID-19.</p> <p>A baixa concentração sérica de 25 (OH) D está associada ao aumento da necessidade de cuidados intensivos em uma UTI.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de internação por UTI 44,4% menor, RR 0,56, p = 0,03 sendo considerado altos níveis D, ≥ 50nmol/L, e baixos níveis D, <50nmol/L. 	doi:10.1108/NFS-05-2021-0143
Irã	Ghasemian et al., 2021	2A	Revisão Sistemática e Meta-Análise.	<p>Foram utilizados 23 estudos contendo, 901 participantes.</p> <p>A meta-análise indicou que 41% dos pacientes com COVID-19 sofriam de deficiência de vitamina D (95% CI, 29% -55%), e em 42% dos pacientes, os níveis de vitamina D eram insuficientes (95% CI, 24 % -63%). A concentração sérica de 25-hidroxivitamina D foi de 20,3 ng / mL entre todos os pacientes COVID-19 (IC de 95%, 12,1-19,8).</p> <p>As chances de infecção com SARS-CoV-2 são 3,3 vezes maiores entre os indivíduos com deficiência de vitamina D (95% CI, 2,5-4,3).</p> <p>A chance de desenvolver COVID-19 grave é cerca de cinco vezes maior em pacientes com deficiência de vitamina D (OR: 5,1, 95% CI, 2,6-10,3).</p> <p>Não há associação significativa entre o status de vitamina D e maiores taxas de mortalidade (OR: 1,6, IC 95%, 0,5-4,4).</p>	doi:10.1111/ijcp.14675

					Portanto, a maioria dos pacientes com COVID-19 sofria de deficiência/insuficiência de vitamina D. Além disso, há uma chance cerca de três vezes maior de se infectar com SARS-CoV-2 entre os indivíduos com deficiência de vitamina D e uma probabilidade cerca de cinco vezes maior de desenvolver a doença grave em pacientes com deficiência de vitamina D.	
Espanha	Diaz-Curiel, 2021	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 1.549 pacientes.	<p>Mais pacientes hospitalizados (66%, n = 1017) tinham níveis basais baixos de 25 (OH) D (<20 ng / mL) do que indivíduos normais (45%) (p <0,001).</p> <p>Pacientes internados em UTI tendem a ter níveis mais baixos de 25 (OH) D do que outros pacientes internados (p <0,001); se estratificássemos os pacientes pelos níveis de 25 (OH) D, observamos que a taxa de admissão na UTI foi maior entre os pacientes com deficiência de vitamina D (p <0,001), indicando que níveis mais elevados de vitamina D estão associados a um menor risco de admissão na UTI devido para COVID-19.</p> <p>Ao usar um modelo de regressão logística, descobrimos que os níveis de vitamina D continuaram a mostrar uma relação estatisticamente significativa com as taxas de admissão na UTI, mesmo quando ajustados por sexo e idade. Portanto, a relação encontrada entre os níveis de vitamina D e o risco de admissão na UTI foi independente da idade e do sexo do paciente em ambos os grupos.</p> <p>Pacientes falecidos (n = 324 tendem a ter níveis mais baixos de 25 (OH) D que a população normal da mesma idade (p <0,001).</p> <p>Portanto, a deficiência de vitamina D em pacientes com COVID-19 está correlacionada com um risco aumentado de admissão hospitalar e a necessidade de cuidados intensivos.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de internação por UTI 73,2% menor, RR 0,27, p = 0,02, com doses de >30ng/ml vs. <20ng/ml. 	doi:10.1016/j.jsbmb.2021.105928	
Brasil	Pimental et	2C	Estudo transversal,	O grupo com baixo teor de vitamina D teve 15,5 ng/mL das	doi:10.1016/j.clnesp.202	

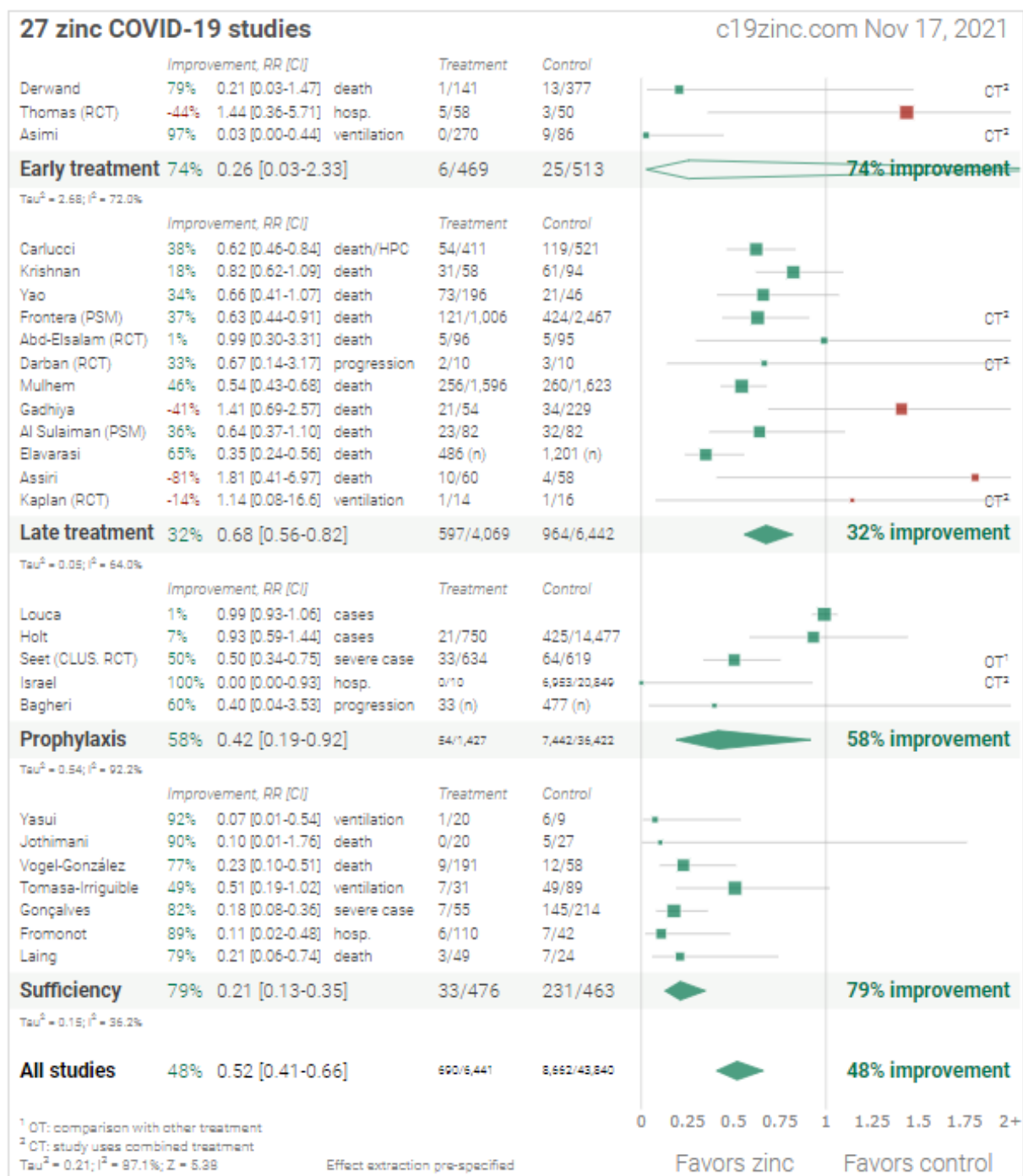
		al., 2021		com 25 pacientes UTI	<p>concentrações de 25OH de Vit D e o grupo de vitamina D normal teve 35,9 ng/mL. Embora não haja diferença entre os grupos para as concentrações de PCR (baixo Vit D: 4,5 vs. normal Vit D: 4,2 mg/dL, p=0,45), encontrou-se maior contagem de neutrófilos e valores de NLR no grupo baixo Vit D quando comparados ao grupo Vit D normal (Vit D baixo: 6049,8 vs. Vit D normal: 3741,8 ng/mL, p = 0,02) e (Vit D baixo: 9,0 ± 8,6 vs. Vit D normal: 4,2 ± 4,0 ng / mL, p = 0,03), respectivamente.</p> <p>Portanto, pacientes graves infectados por COVID-19 tinham menor 25-hidroxivitamina D sérica e inflamação sistêmica aumentada quando avaliados pelos valores de NLR.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 29,4% menor, RR 0,71, p = 1,00 para >20ng/ml. 	1.05.021
México		Sánchez-Zuno, 2021	2B	Ensaio clínico randomizado, com 42 pacientes.	<p>Na linha de base, apenas 19% dos pacientes ambulatoriais infectados tinham níveis de vitamina D correspondentes à suficiência.</p> <p>Todos os pacientes ambulatoriais com insuficiência de vitamina D apresentavam pelo menos um sintoma associado à doença, enquanto apenas 75% dos pacientes com sintomas apresentavam deficiência.</p> <p>No sétimo e décimo quarto dias de acompanhamento, o grupo suplementado apresentou menos sintomas em relação aos não suplementados.</p> <p>Uma dose de vitamina D3 de 10.000 UI/dia por 14 dias foi suficiente para aumentar as concentrações séricas de vitamina D.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de COVID-19 caso grave 89,4% menor, RR 0,11, p = 0,04 risco de não recuperação, 80,8% menor, RR 0,19, p = 0,22. 	doi:10.3390/jcm10112378
Reino		Martineau et	1A	Revisão sistemática	Foram identificados 25 ensaios clínicos randomizados	doi:10.1136/bmj. i6583

	Unido	al., 2020		e meta-análise, com 25 ensaios clínicos randomizados.	<p>elegíveis (total de 11 321 participantes, com idade entre 0 e 95 anos).</p> <p>A suplementação de vitamina D reduziu o risco de infecção aguda do trato respiratório entre todos os participantes (odds ratio ajustada 0,88, intervalo de confiança de 95% 0,81 a 0,96; P para heterogeneidade <0,001).</p> <p>Na análise de subgrupo, os efeitos protetores foram observados naqueles que receberam vitamina D diária ou semanal sem doses em bolus adicionais (odds ratio ajustada 0,81, 0,72 a 0,91), mas não naqueles que receberam uma ou mais doses em bolus (odds ratio ajustada 0,97, 0,86 a 1,10; P para interação = 0,05). Entre aqueles que receberam vitamina D diária ou semanalmente, os efeitos protetores foram mais fortes naqueles com níveis basais de 25-hidroxivitamina D <25 nmol / L (odds ratio ajustada 0,30, 0,17 a 0,53) do que naqueles com níveis basais de 25-hidroxivitamina D ≥25 nmol / L (razão de chances ajustada 0,75, 0,60 a 0,95; P para interação = 0,006). A vitamina D não influenciou a proporção de participantes que experimentaram pelo menos um evento adverso sério (odds ratio ajustado 0,98, 0,80-1,20, P = 0,83). O corpo de evidências que contribui para essas análises foi avaliado como sendo de alta qualidade.</p> <p>Portanto, a suplementação de vitamina D foi segura e protegeu contra infecção aguda do trato respiratório em geral.</p>	
	Israel	Merzon et al., 2020	2B	Estudo de coorte 7.807 pacientes	<p>De 7.807 indivíduos, 782 (10,02%) eram COVID-19-positivos e 7025 (89,98%) COVID-19-negativos.</p> <p>O nível médio de vitamina D no plasma foi significativamente menor entre aqueles com teste positivo do que negativo para COVID-19.</p> <p>A análise univariada demonstrou uma associação entre o baixo nível plasmático de 25 (OH) D e aumento da probabilidade de infecção por COVID-19 e de hospitalização devido ao vírus SARS-CoV-2.</p> <p>Portanto, baixos níveis plasmáticos de 25 (OH) D parecem ser um fator de risco independente para infecção e hospitalização por</p>	doi:doi.org/10.1111/febs.15495

					<p>COVID-19.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de internação 46,4% menor, RR 0,54, p = 0,06, em níveis >30ng/ml. risco de caso COVID-19 28,4% menor, RR 0,72, p < 0,001, em níveis >30ng/ml. 	
Espanha	Castillo et al., 2020	2B	Ensaio clínico randomizado aberto, com 76 pacientes hospitalizados.	<p>De 50 pacientes tratados com calcifediol, um necessitou de admissão na UTI (2%), enquanto de 26 pacientes não tratados, 13 precisou de admissão (50%).</p> <p>Razão de chances de estimativa de risco univariada para UTI em pacientes com tratamento com Calcifediol versus sem tratamento com Calcifediol: 0,02 (IC 95% 0,002-0,17).</p> <p>Razão de probabilidade da estimativa de risco multivariada para UTI em pacientes com tratamento com calcifediol vs UTI sem tratamento com calcifediol (ajuste por hipertensão e DM2): 0,03 (IC 95%: 0,003-0,25).</p> <p>Dos pacientes tratados com calcifediol, nenhum morreu e todos receberam alta hospitalar, sem complicações. Os 13 pacientes não tratados com calcifediol, que não foram admitidos na UTI, tiveram alta. Dos 13 pacientes admitidos na UTI, dois morreram e os 11 restantes tiveram alta.</p> <p>Portanto, a administração de uma alta dose de Calcifediol ou 25-hidroxivitamina D, reduziu significativamente a necessidade de tratamento em UTI de pacientes que requerem hospitalização devido ao COVID-19 comprovado.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte 85,4% menor, RR 0,15, p = 0,11 risco de internação por UTI 94,2% menor, RR 0,06, p = 0,008. 	doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105751	

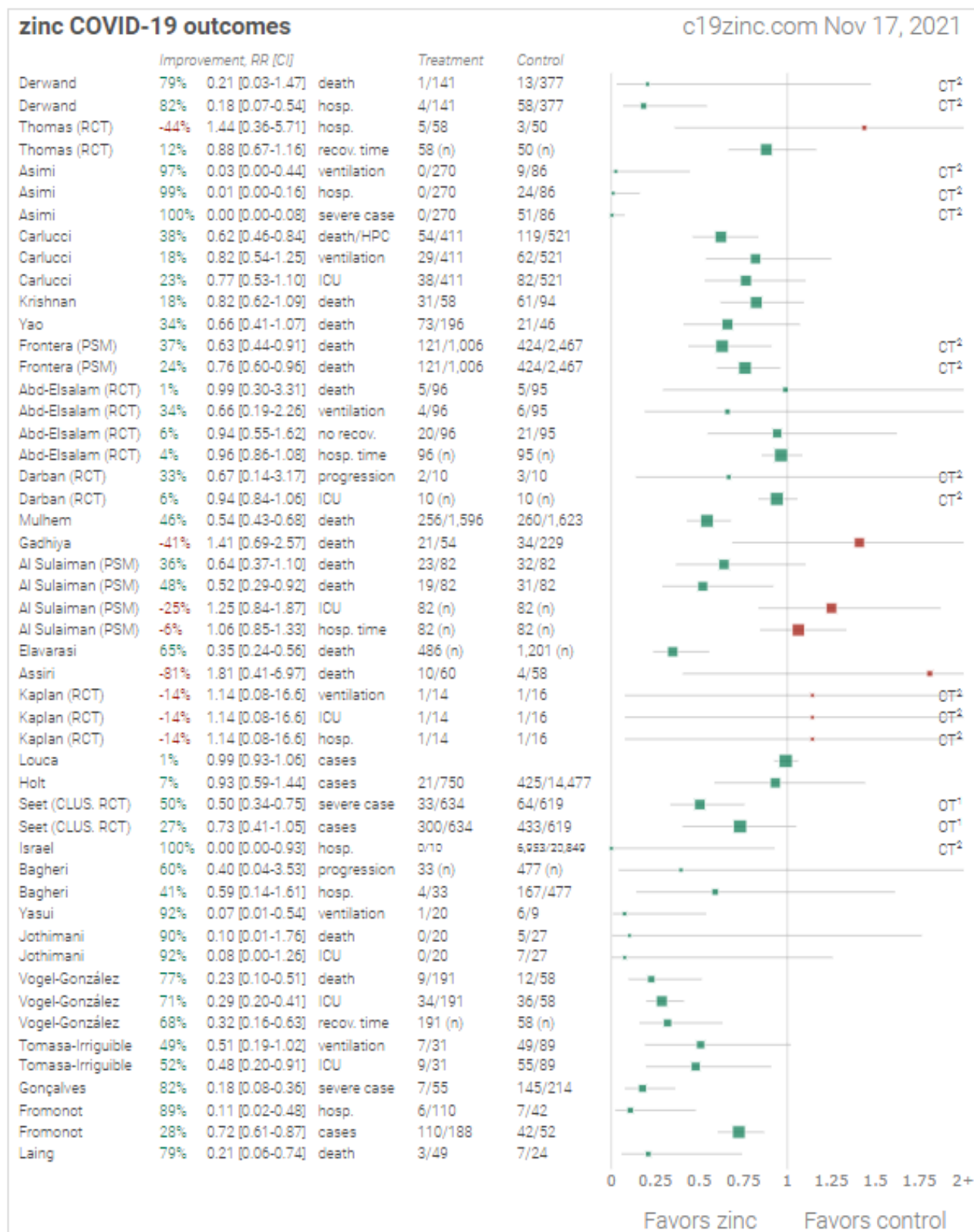
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS DO ZINCO

Figura 25 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para zinco, incluindo 27 estudos usados no Study-c19. Ensaios clínicos com valores de redução de risco (RR < 1) são favoráveis ao tratamento.



Fonte: <https://c19adoption.com/>

Figura 26 - Gráfico em floresta (do inglês: *forest plot*) do resultado da meta-análise atualizada de redução de risco (RR) para zinco, com ênfase nos desfechos.



Fonte: <https://c19adoption.>

ZINCO	País	Autor	Tipo de Estudo e Nível de Evidência	Metodologia	Resultados	Referência / Link
	México	Leal et al., 2021	2B	Ensaio Clínico Controlado Randomizado Cego, com 80 pacientes	<p>Os autores observaram que o tratamento que continha um regime abrangente de suporte nutricional de colecalciferol, vitamina C, zinco, espirulina máxima, ácido fólico, glutamina, proteína vegetal, selênio, resveratrol, ácidos graxos ômega-3, l-arginina, magnésio, probióticos e complexo B IV mostraram mortalidade significativamente menor com o tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 85,7% menor, RR 0,14, $p = 0,03$, tratamento 1 de 40 (2,5%), controle 7 de 40 (17,5%), risco de ventilação mecânica, 57,1% menor, RR 0,43, $p = 0,31$, tratamento 3 de 40 (7,5%), controle 7 de 40 (17,5%). 	doi:10.2139/ssrn.3949424
	França	Worcel et al., 2021	2C	Estudo Observacional	<p>Os autores observaram baixa mortalidade e sintomas relativamente leves de COVID-19 em uma clínica de enfermagem na França, que adotou um protocolo de tratamento ativo e preventivo combinando vários tratamentos, incluindo vitamina D, zinco, anticoagulantes, corticosteroides e um multivitamínico.</p> <p>Em janeiro de 2020, a unidade de enfermagem abrigava 192 residentes, 75 homens e 117 mulheres, com idade de 80 ± 11 anos. O protocolo COVID-19 forneceu anticoagulantes a 61% dos residentes, 51% a antibióticos, 21% a oxigenoterapia e 3% a corticosteroides. A incidência de COVID-19 foi de 51% com base na presença de sintomas de COVID-19, 35% com base em RT-PCR positivo (entre residentes testados para RT-PCR) e 41% com base em sorologia positiva (entre residentes testados para sorologia) e a taxa de mortalidade do COVID-19 foi de 8%.</p> <p>O coeficiente de Zengor foi de $0,049 \pm 0,053$ para pacientes com hipoxemia em comparação com $0,011 \pm 0,041$ para pacientes sem hipoxemia ($P = 0,001$).</p>	doi:10.21037/apm-21-1707

	Índia	<i>Majeed et al., 2021</i>	1B	Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com 100 pacientes	<p>A escala ordinal no final do estudo foi significativamente menor em pacientes COVID-19 suplementados com ImmuActive (0,57) do que placebo (1,0), com um valor de 0,0043.</p> <p>A escala ordinal diminuiu uma unidade em 2,35 dias em pacientes suplementados com ImmuActive, enquanto levou 3,36 dias em pacientes suplementados com placebo.</p> <p>Os dias de hospitalização e o tempo necessário para tornar o RT-PCR negativo foram comparativamente menores no braço ImmuActive do que no braço placebo.</p> <p>A mudança no índice de gravidade dos sintomas de Jackson modificado e na QOL do COVID-19 foram significativas desde a triagem até o final do estudo em ambos os braços ImmuActive e placebo.</p> <p>Portanto, os autores observaram que os pacientes tratados com ImmuActive (curcumina, andrographolides, resveratrol, zinco, selênio e piperina), mostraram melhora na recuperação com o tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de ventilação mecânica, 66,2% menor , RR 0,34, $p = 1,00$, tratamento 0 de 45 (0,0%), controle 1 de 47 (2,1%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos. • risco de hospitalização, 79,7% menor , RR 0,20, $p = 0,49$, tratamento 0 de 45 (0,0%), controle 2 de 47 (4,3%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos. • escala ordinal relativa, 43,0% menor , RR 0,57, $p = 0,004$, tratamento 45, controle 47, dia 28. • tempo relativo para melhorar uma unidade na escala ordinal, 30,1% menor , tempo relativo 0,70 , tratamento 45, controle 47. • risco de nenhuma recuperação, 24,6% menor , RR 0,75, $p = 0,08$, tratamento 26 de 45 (57,8%), controle 36 de 47 (76,6%), dia 28. • tempo para viral-, 5,8% menor , tempo relativo 0,94, $p = 0,47$, tratamento 45, controle 47. 	doi:10.1155/2021/8447545
--	-------	----------------------------	----	--	--	--------------------------

USA	<i>Kaplan et al., 2021</i>	2B	Estudo Piloto Clínico Randomizado, com 30 pacientes.	<p>Os autores observaram que o tratamento de zinco mais resveratrol em pacientes ambulatoriais com COVID-19, não mostraram diferenças significativas na depuração viral ou nos sintomas. Houve uma tendência não estatisticamente significativa de redução mais rápida dos sintomas no grupo de tratamento. Embora o grupo de tratamento fosse mais velho (46,3 vs. 38,5) e tivesse sintomas basais mais graves, eles tiveram recuperação sintomática semelhante na segunda semana.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de ventilação mecânica, 14,3% maior , RR 1,14, $p = 1,00$, tratamento 1 de 14 (7,1%), controle 1 de 16 (6,2%). • risco de admissão na UTI, 14,3% maior , RR 1,14, $p = 1,00$, tratamento 1 de 14 (7,1%), controle 1 de 16 (6,2%). • risco de hospitalização, 14,3% maior , RR 1,14, $p = 1,00$, tratamento 1 de 14 (7,1%), controle 1 de 16 (6,2%). 	10.2139/ssrn.3934228
Belgica	<i>Laing et al., 2021</i>	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 79 pacientes	<p>Os autores observaram que os pacientes hospitalizados mostraram mortalidade associada à deficiência de zinco e selênio.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 79,0% menor , RR 0,21, $p = 0,01$, altos níveis de zinco 3 de 49 (6,1%), baixos níveis de zinco 7 de 24 (29,2%). <p>Ou seja, a avaliação de oligoelementos na admissão hospitalar pode contribuir para uma melhor estratificação de pacientes com COVID-19 e outras doenças infecciosas semelhantes, apoiar cuidados clínicos, intervenções terapêuticas e necessidades de suplementação adjuvante, e pode ser de particular relevância para pacientes com comorbidades.</p>	doi:10.3390/nu13103304
Irã	<i>Jahromi et al., 2021</i>	2C	Estudo prospectivo observacional, com 84 pacientes	<p>De acordo com os resultados do teste de regressão linear, houve uma associação significativa entre o nível de Zn e Se e a gravidade do COVID-19 ($\beta = - 0,28$, P-valor = 0,01 para Se; $\beta = - 0,26$, P-valor = 0,02). No entanto, a significância desapareceu após o ajuste para fatores de confusão.</p> <p>A análise de correlação de Spearman mostrou uma associação negativa significativa entre o Zn, Se e o nível de PCR no soro ($r = - 0,35$, valor P = 0,001 para Se; $r = - 0,41$, valor P <0,001 para Zn).</p>	doi:10.1186/s12879-021-06617-3

					<ul style="list-style-type: none"> • Não houve associação estatisticamente significativa entre os níveis de selênio / zinco e a gravidade da doença. 	
Irã	<i>Bagheri et al., 2021</i>	2B	Estudo de coorte retrospectivo.	<p>A ingestão de vitamina D3 foi relatada em 30% (103 pacientes) dos pacientes ambulatoriais e 16,5% (28 pacientes) dos pacientes hospitalizados, o que é estatisticamente significativo ($P = 0,001$). Isso mostra que, a frequência de consumo de vitamina D3 no grupo de pacientes ambulatoriais foi maior do que no grupo de pacientes internados. Esta diferença significativa também foi mostrada no consumo de zinco, em 29 pacientes (9%) pacientes ambulatoriais versus 4 pacientes (2%) pacientes internados foram relatados ($P = 0,007$).</p> <p>A regressão multi-nominal mostrou que a ingestão de vitamina D3 tem um efeito de suporte e reduz o risco de exacerbação e agravamento da doença. (OR = 0,291; IC 95% 0,102-0,0834, $P = 0,022$).</p> <p>Portanto, os resultados do presente estudo e os achados de outros estudos, considerando o efeito de suporte da vitamina D3 na redução da gravidade das doenças infecciosas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • os autores observaram que existe um menor risco de gravidade com suplementação de vitamina D (estatisticamente significativa) e zinco (não estatisticamente significativa). • risco de progressão da doença, 60,4% menor , RR 0,40, $p = 0,41$, tratamento 33, controle 477, ajustado, regressão logística multinomial, RR aproximado com OR. • risco de estar no grupo hospitalizado vs. ambulatorial, 41,0% menor , RR 0,59, $p = 0,37$, tratamento 4 de 33 (12,1%), controle 167 de 477 (35,0%), ajustado, OR convertido em RR, regressão logística binária. 	doi:10.18502/jfrh.v14i3.4668	
Espanha	<i>Arrieta et al., 2021</i>	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 35 pacientes.	<p>Os autores observaram que Zinco e cobre séricos em pessoas com COVID-19 e suplementação de zinco na nutrição parenteral, mostraram níveis séricos de zinco inversamente associados ao tempo de internação hospitalar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não houve associação significativa entre zinco e mortalidade ($p > 0,1$, os resultados reais não são fornecidos). 	doi:10.1016/j.nut.2021.111467	

Irã	<i>Golabi et al, 2021</i>	2C	Estudo transversal, com 106 pacientes ambulatoriais.	<p>A concentração sérica de 25 (OH) D não foi significativamente menor em pacientes com doença moderada (19 ± 12 ng / mL) do que em pacientes assintomáticos ou doença leve (29 ± 18 ng / mL), com uma tendência observada para uma concentração sérica mais baixa de 25 (OH) D em pacientes com doença moderada do que assintomática ou leve ($p=0,054$). Os pacientes infectados (101 ± 18 μg / dL) apresentaram menor concentração sérica de zinco do que os participantes potencialmente não infectados (114 ± 13 μg / dL) ($p = 0,01$).</p> <p>Pacientes com status de vitamina D normal (odds ratio (OR), 0,19; $p \leq 0,001$) e insuficiente (OR, 0,3; $p = 0,007$) no segundo ao sétimo dia de doença tiveram OR diminuído de sintomas gerais em comparação com pacientes com vitamina D deficiência.</p> <p>Portanto, este estudo revelou a importância da medição de 25 (OH) D para prever a progressão dos sintomas gerais e pulmonares e mostrou que os pacientes infectados tinham concentrações de zinco significativamente mais baixas do que os participantes potencialmente não infectados.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não houve diferença significativa no uso de suplementos entre casos e controles. 	doi:10.3390/nu13103368
Irã	<i>Pour et al, 2021</i>	2B	Estudo de coorte, prospectivo, com 226 pacientes.	<p>Os níveis séricos de Cu, Se e Mn em ambos os grupos estavam dentro da faixa normal, enquanto os níveis séricos de Zn estavam abaixo dos valores normais.</p> <p>Com base nesses achados, os níveis séricos de Zn, Cu, Se e Mn não foram associados à gravidade da doença ($P > 0,05$), enquanto os níveis séricos de Zn foram fortemente associados aos desfechos dos pacientes ($P = 0,005$).</p> <p>Portanto, o nível de Zn é um forte indicador para os resultados dos pacientes que pode ser considerado para monitorar o prognóstico do paciente. Medidas nutricionais ou suplementação podem ajudar a reduzir desfechos desfavoráveis causados por baixos níveis de Zn em pacientes iranianos com COVID-19.</p>	doi:10.1016/j.jiid.2021.08.053

Irã	<i>Shakeri et al., 2021</i>	2C	Estudo observacional, com 293 pacientes hospitalizados.	<p>Dos 293 internados, a mediana de idade foi de 53 anos e 147 (50,17%) eram do sexo feminino. Trinta e sete pacientes (12,62%) foram internados na unidade de terapia intensiva (UTI) e quarenta e dois (14. 32%) morreu. Foi observado que níveis séricos de zinco, vitamina B12 e 25 (OH) D foram mais baixos em pacientes que morreram do que aqueles que foram admitidos em UTI ou não e sobreviveram; no entanto, essas diferenças não foram estatisticamente significativas para a vitamina B12 e 25 (OH) D ($p > 0,05$).</p> <p>As concentrações séricas de zinco, vitamina B12 e 25 (OH) D no momento da admissão não afetaram o tempo de internação em pacientes com COVID-19.</p> <p>Portanto, os níveis séricos de 25 (OH) D, vitamina B12 e especialmente zinco no momento da admissão podem afetar os resultados clínicos em pacientes com COVID-19.</p>	doi:10.1002/jmv.27277
USA	<i>Capone et al., 2021</i>	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 102 pacientes graves.	<p>Os autores observaram que dos pacientes que estavam na UTI e recebendo vitamina C e zinco, mostraram correlação negativa do tratamento com mortalidade, mas não alcançando significância estatística ($p = 0,31$).</p> <p>Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida global com base na etnia, estado de saúde ou comorbidades médicas individuais, embora exista uma tendência negativa para diabetes.</p> <p>Apesar do fato de não mostrar diferenças significativas na mortalidade com base na etnia, status de seguro ou comorbidades médicas individuais, mostramos uma alta mortalidade geral.</p>	doi:10.7759/cureus.9809
Israel	<i>Israel et al., 2021</i>	2B	Duas coortes pareadas de caso-controle.	<p>Os medicamentos associados às chances mais reduzidas de hospitalização por COVID-19 incluem: ubiquinona (OR = 0,185, IC 95% [0,058 a 0,458], $p < 0,001$), ezetimiba (OR = 0,488, IC 95% [0,377 a 0,622], $p < 0,001$), rosuvastatina (OR = 0,673, IC 95% [0,596 a 0,758], $p < 0,001$), flecainida (OR = 0,301, IC 95% [0,118 a 0,641], $p < 0,001$) e vitamina D (OR = 0,869, IC de 95% [0,792 a 0,954], $p < 0,003$). Notavelmente, a aquisição de lágrimas artificiais, lenços umedecidos para os olhos e vários produtos oftalmológicos também foram associados à redução do risco de hospitalização.</p> <ul style="list-style-type: none"> • menor risco de hospitalização com suplementos de cálcio + zinco 	doi:10.7554/eLife.68165

					<p>(definido como sendo recolhido dentro de 35 dias antes do PCR +), no entanto, apenas 10 pacientes tomaram os suplementos. Outros pacientes podem ter adquirido suplementos fora do sistema de saúde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de hospitalização, > 99,9% menor , RR <0,001, $p = 0,04$, tratamento 0 de 10 (0,0%), controle 6.953 de 20.849 (33,3%), OR convertido para RR, risco relativo não é 0 devido à correção de continuidade devido para zero eventos, PCR +, coorte 2. • Excluídos após a exclusão dos resultados da meta-análise: tamanho do grupo de tratamento ou controle extremamente pequeno. 	
USA	<i>Margolin et al., 2021</i>	2B	Estudo clínico, com 113 pacientes	<p>Embora os dois grupos fossem de tamanho moderado, a diferença entre eles nos resultados ao longo do período de estudo de 20 semanas foi grande e gritante: pouco menos de 4% do grupo de teste compatível apresentou sintomas semelhantes aos da gripe, mas nenhum do grupo de teste foi COVID- positivo; enquanto 20% do grupo de controle não aderente apresentou sintomas semelhantes aos da gripe, três quartos dos quais (15% no geral do grupo de controle) eram COVID-positivos. Portanto, uma abordagem antiviral de baixo custo e prontamente implementada, o regime do estudo pode servir, pelo menos, como uma modalidade provisória e, talvez, como uma ferramenta útil no combate à pandemia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • tratamento com zinco, quercetina, vitamina C / D / E, L-lisina e Quina. • risco de caso COVID-19, 94,4% menor , RR 0,06, $p = 0,003$, tratamento 0 de 53 (0,0%), controle 9 de 60 (15,0%), risco relativo não é 0 devido à correção de continuidade devido a zero eventos. • risco de COVID-19 ou doença semelhante à gripe, 81,1% menor , RR 0,19, $p = 0,01$, tratamento 2 de 53 (3,8%), controle 12 de 60 (20,0%). 	doi:10.1177/2515690X211026193	

Irã	<i>Beigmoham madi et al., 2021</i>	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 60 pacientes hospitalizados em UTI.	Os autores observaram que os pacientes de UTI que apresentaram níveis mais baixos de vitamina D, magnésio e zinco foram significativamente associados a maiores pontuações APACHE ($P = 0,001$, $0,028$ e $<0,001$, respectivamente) e maior envolvimento pulmonar ($P = 0,002$, $0,045$, e $<0,001$, respectivamente).	doi:10.1016/j.nut.2021.111400
Alemanha	<i>Notz et al., 2021</i>	2C	Estudo observacional, com 22 pacientes	Na admissão, a maioria dos pacientes apresentava biomarcadores de status de Se e níveis de Zn baixos, juntamente com parâmetros inflamatórios elevados. A suplementação de Se elevou significativamente o Se e níveis de selenoproteína P para a faixa normal. Consequentemente, a atividade da glutathione peroxidase 3 (GPx3) aumentou ao longo do tempo ($p=0,021$). Biomarcadores de Se, mais notavelmente SELENOP, foram inversamente correlacionados com PCR, PCT, IL-6, IL-1 β e IL-10. Associações positivas foram encontradas para células T CD8 +, células NK, IgG total e razões PaO ₂ /FiO ₂ . Além disso, os sobreviventes tenderam a ter níveis mais elevados de Se após 10 a 14 dias em comparação com os não sobreviventes ($p = 0,075$). Portanto, níveis suficientes de Se e Zn podem ser potencialmente de significância clínica para uma resposta imune adequada em pacientes criticamente enfermos com SDRA COVID-19 grave.	doi:10.3390/nu13062113
Índia	<i>Panchariya et al., 2021</i>	5	Pesquisa pré-clínica, estudos in-vitro	Os autores perceberam em seu estudo in Silico e In Vitro que o zinco iônico inibe a protease principal (M pro) da SARS-CoV-2 e inibe a replicação viral. Sendo que, o acetato de zinco inibiu a replicação viral em células Vero E6, enquanto o glicinato de zinco e o gluconato de zinco não o fizeram em concentrações não tóxicas. A combinação de acetato de zinco com quercetina ionóforo de zinco melhorou significativamente a inibição em baixas concentrações.	doi:10.1039/D1CC03563K
Bruxelas	<i>Verschelden et al., 2021</i>	2C	Estudo observacional prospectivo, com 139 pacientes	A concentração plasmática média de zinco foi de $56,2 \mu\text{g} / \text{dL}$ em comparação com $75,7 \mu\text{g} / \text{dL}$ no grupo de controle retrospectivo não COVID-19 ($N = 1513$; $P <0,001$). Notavelmente, a maioria absoluta dos pacientes (96%) era deficiente em zinco ($<80 \mu\text{g} / \text{dL}$). A concentração média de zinco foi menor em pacientes com síndrome de liberação de citocinas em comparação com aqueles sem.	doi:10.1101/2021.06.09.21258271

				Entre os desfechos testados, a concentração de zinco está significativamente correlacionada apenas com o tempo de internação, mas não com mortalidade ou morbidade. Níveis mais elevados de zinco foram associados a um menor tempo de hospitalização. A mortalidade e a ventilação foram menores com níveis mais elevados de zinco, mas não alcançando significância estatística.	
Arábia Saudita	<i>Al Sulaiman et al., 2021</i>	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 164 pacientes hospitalizados.	82 pacientes receberam zinco. Os pacientes que receberam sulfato de zinco como terapia adjuvante têm uma mortalidade menor em 30 dias. Por outro lado, a mortalidade hospitalar não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos. O uso de sulfato de zinco foi associado a uma menor chance de desenvolvimento de lesão renal aguda durante a internação na UTI, entretanto, não atingiu significância estatística. Portanto, os autores observaram em sua avaliação do sulfato de zinco como terapia adjuvante em pacientes criticamente enfermos COVID-19, na UTI, houve menor mortalidade com tratamento com zinco (muito próximo da significância estatística), e maior chance de lesão renal aguda. <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 36,0% menor , RR 0,64, $p = 0,11$, tratamento 23 de 82 (28,0%), controle 32 de 82 (39,0%), ajustado, intra-hospitalar, PSM, riscos proporcionais de Cox multivariáveis. • risco de morte, 48,0% menor , RR 0,52, $p = 0,03$, tratamento 19 de 82 (23,2%), controle 31 de 82 (37,8%), ajustado, 30 dias, PSM, riscos proporcionais de Cox multivariáveis. • tempo na UTI, 25,0% maior , tempo relativo 1,25, $p = 0,28$, tratamento 82, controle 82. • tempo de internação, 6,2% maior , tempo relativo 1,06, $p = 0,61$, tratamento 82, controle 82. 	doi:10.1186/s13054-021-03785-1
Europa	<i>Asimi et al., 2021</i>	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 356 pacientes	Os autores observaram ao analisar pacientes com tireoidite de Hashimoto, 270 tomando vitamina D, zinco e selênio, mostrando hospitalização significativamente menor com tratamento. Os autores ajustam para idade, sexo, IMC e tabagismo, relatando associações estatisticamente	doi:10.1530/endoabs.73.PEP14.2

				<p>significativas com $p < 0,001$ para hospitalização e ventilação mecânica, porém não relatam os riscos ajustados.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de ventilação mecânica, 97,4% menor , RR 0,03, $p < 0,001$, tratamento 0 de 270 (0,0%), controle 9 de 86 (10,5%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos, não ajustados. risco de hospitalização, 99,0% menor , RR 0,010, $p < 0,001$, tratamento 0 de 270 (0,0%), controle 24 de 86 (27,9%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos, não ajustado. risco de caso grave de COVID-19, 99,5% menor , RR 0,005, $p < 0,001$, tratamento 0 de 270 (0,0%), controle 51 de 86 (59,3%), risco relativo não é 0 devido à correção de continuidade devido a zero eventos , não ajustado. 	
França	<i>Fromonot et al., 2021</i>	2C	Estudo observacional, com 240 pacientes	<p>A hipozincemia foi mais frequente em doentes COVID-19 em comparação com doentes não COVID-19 (27,6% vs 11,4%; $p = 0,003$). Pacientes mais velhos (≥ 65 anos) e residentes de asilos com assistência médica estavam em maior risco de hipozincemia ($p < 0,01$). A hipozincemia foi associada a um pior escore NEWS ($p < 0,01$) e linfopenia ($p < 0,001$). A hipozincemia foi independentemente associada à hospitalização por complicações respiratórias em 10 dias. Portanto, no estágio inicial do COVID-19, a prevalência de hipozincemia excedeu 20%. A hipozincemia foi um preditor independente de hospitalização por complicações respiratórias em 10 dias. Isso pode sugerir a importância da detecção precoce e do tratamento da deficiência de zinco no manejo nutricional de COVID-19, especialmente em idosos.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de hospitalização, 89,2% menor , RR 0,11, $p = 0,002$, altos níveis de zinco 6 de 110 (5,5%), baixos níveis de zinco 7 de 42 (16,7%), OR convertido para RR, em pacientes COVID-19. risco de caso de COVID-19, 27,6% menor , RR 0,72, $p = 0,003$, altos níveis de zinco 110 de 188 (58,5%), baixos níveis de zinco 42 de 52 (80,8%). 	doi:10.1016/j.clnu.2021.04.042

Irã	<i>Elham et al., 2021</i>	3B	Estudo de caso-controle, com 279 pacientes	<p>Os níveis de vitamina D apresentaram diferença significativa entre os grupos caso e controle ($p = 0,008$). Os níveis séricos de cálcio e zinco também apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ($p < 0,001$).</p> <p>Portanto, os resultados da pesquisa mostraram que os níveis séricos de zinco, cálcio e vitamina D em pacientes com COVID-19 são mais baixos do que no grupo controle. A suplementação com esses nutrientes é uma medida segura e de baixo custo que pode auxiliar no enfrentamento do aumento da demanda por esses nutrientes sob o risco de adquirir o vírus COVID-19.</p>	doi:10.1016/j.clnesp.2021.03.040
Rússia	<i>Skalny et al., 2021</i>	2B	Estudo de coorte prospectivo, com 194 pacientes	<p>O exame de pacientes com COVID-19 demonstrou que a frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura corporal, níveis de proteína C reativa, bem como danos pulmonares aumentaram significativamente com a gravidade do COVID-19, enquanto a SpO₂ diminuiu gradualmente. O aumento da gravidade da COVID-19 também foi associado a uma diminuição gradual significativa nos níveis séricos de Ca, Fe, Se, Zn em comparação com os controles, enquanto o Cu sérico e especialmente a relação Cu/Zn estavam elevados.</p> <p>Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nos níveis séricos de Mg e Mn. O Ca, Fe, Se, Zn sérico correlacionou-se positivamente com a SpO₂, sendo inversamente associado com febre, lesão pulmonar e concentrações de proteína C reativa. Correlações opostas foram observadas para a relação Cu e Cu / Zn.</p> <p>Em modelos de regressão, os níveis séricos de Se foram inversamente associados a danos pulmonares, independentemente de outros marcadores de gravidade da doença, parâmetros antropométricos, bioquímicos e hemostáticos.</p> <p>Portanto, esses achados demonstraram que o metabolismo do metal interfere significativamente na patogênese do COVID-19, embora as relações causais, bem como os mecanismos precisos, ainda não tenham sido caracterizados.</p>	doi:10.3390/metabo11040244

Ásia	<i>Seet et al., 2021</i>	2B	Ensaio clínico aberto e randomizado, com 3.037 pacientes	<p>Os autores observaram que existe um impacto positivo da hidroxicloroquina oral e do spray de iodo povidona para a garganta na profilaxia com COVID-19. Nestes casos a profilaxia em pacientes de baixo risco, mostraram menos casos graves, menos casos sintomáticos e menos casos confirmados de COVID-19 com todos os tratamentos (ivermectina, HCQ, PVP-I e Zinco + vitamina C) em comparação com a vitamina C. Meta-análise de vitamina C em 6 estudos anteriores mostra um benefício de 16%, portanto, o benefício real de ivermectina, HCQ e PVP-I pode ser maior. Cluster RCT com 40 clusters.</p> <p>Não houve hospitalizações e nem mortes.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de caso grave de COVID-19, 49,7% menor , RR 0,50, $p = 0,03$, tratamento 33 de 634 (5,2%), controle 64 de 619 (10,3%). risco de caso de COVID-19, 26,9% menor , RR 0,73, $p = 0,03$, tratamento 300 de 634 (47,3%), controle 433 de 619 (70,0%), ajustado, OR convertido para RR, modelo 6. 	doi:10.1016/j.ijid.2021.04.035
USA	<i>Gadhiya et al., 2021</i>	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 283 pacientes	<p>Os autores mostraram que houve maior mortalidade com todos os tratamentos (não estatisticamente significativo). É provável que haja confusão por indicação. No apêndice suplementar, os autores observam que os tratamentos geralmente eram administrados a pacientes que necessitavam de oxigenoterapia. A oxigenoterapia e a admissão na UTI (possivelmente, o artigo inclui a admissão na UTI para o modelo 2 em alguns locais, mas não em outros) foram as únicas variáveis indicadoras de gravidade usadas nos ajustes.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 40,9% maior , RR 1,41, $p = 0,33$, tratamento 21 de 54 (38,9%), controle 34 de 229 (14,8%), ajustado, OR convertido para RR, regressão logística multivariada. 	doi:10.1136/bmjopen-2020-042549
USA	<i>Mulhem et al., 2021</i>	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 3.219 pacientes	<p>Os autores observaram na análise retrospectiva de banco de dados dos pacientes hospitalizados nos USA, resultados muito diferentes na análise do período de tempo (Tabela S2) e resultados significativamente diferentes de outros estudos para os mesmos medicamentos (por exemplo, heparina OR 3,06 [2,44-3,83]) sugerem confusão significativa por indicação e confusão por tempo.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 45,6% menor , RR 0,54, $p < 0,001$, tratamento 256 de 1.596 (16,0%), controle 260 de 1.623 (16,0%), ajustado, OR 	doi:10.1136/bmjopen-2020-042042

				<p>convertido em RR, regressão logística.</p> <ul style="list-style-type: none"> estudo com confusão substancial não ajustada por indicação provável, confusão substancial variável com o tempo provavelmente devido ao uso decrescente durante o período inicial, quando os protocolos gerais de tratamento melhoraram dramaticamente. 	
Reino Unido	<i>Holt et al., 2021</i>	2B	Estudo de coorte prospectivo de base populacional (COVIDENCE UK).	<p>Estudo prospectivo baseado em pesquisa com 15.227 pessoas no Reino Unido, mostrando menor risco de casos de COVID-19 com vitamina A, vitamina D, zinco, selênio, probióticos e corticosteróides inalados; e maior risco com metformina e vitamina C.</p> <p>A significância estatística não foi alcançada para nenhum deles. Os resultados estão sujeitos a confusão, com apenas o resultado da vitamina D totalmente ajustado.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de caso COVID-19, 6,8% menor, RR 0,93, p = 0,77, tratamento 21 de 750 (2,8%), controle 425 de 14.477 (2,9%), ajustado, OR convertido para RR, minimamente ajustado, tamanhos de grupo aproximados. estudo com possível confusão significativa não ajustada. 	doi: 10.1101 / 2021.03.27.21254452
França	<i>Dubourg et al., 2021</i>	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 275 pacientes.	<p>Os autores observaram baixas concentrações de zinco no sangue em pacientes com desfecho clínico insatisfatório durante a infecção por SARS-CoV-2, mostrando níveis de zinco significativamente mais baixos em pacientes com resultados ruins, 840 vs. 970 µg / L, p <0,0001.</p>	doi:10.1016/j.jmii.2021.01.012
USA	<i>Thomas et al., 2021</i>	2B	Ensaio clínico randomizado, aberto, com 214 pacientes	<p>O estudo foi interrompido por um baixo poder condicional para benefício, sem diferença significativa entre os 4 grupos para o desfecho primário.</p> <p>Os pacientes que receberam os cuidados usuais sem suplementação alcançaram uma redução de 50% nos sintomas em uma média (DP) de 6,7 (4,4) dias em comparação com 5,5 (3,7) dias para o grupo de ácido ascórbico, 5,9 (4,9) dias para o grupo de gluconato de zinco, e 5,5 (3,4) dias para o grupo que recebeu ambos (P total = 0,45).</p> <p>Não houve diferença significativa nos resultados secundários entre os grupos de tratamento.</p>	doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0369

					<p>Portanto, neste ensaio clínico randomizado de pacientes ambulatoriais com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2, o tratamento com altas doses de gluconato de zinco, ácido ascórbico ou uma combinação dos 2 suplementos não diminuiu significativamente a duração dos sintomas em comparação com o padrão de Cuidado.</p> <ul style="list-style-type: none"> os autores observaram nos pacientes ambulatoriais com infecção por SARS-CoV-2, que a recuperação foi mais rápida não estatisticamente significativa com zinco e com vitamina C. Estudo realizado nos USA, onde a deficiência de zinco é relativamente incomum. A dosagem de zinco é relativamente baixa, 50 mg de gluconato de zinco (7 mg de zinco elementar), um décimo do que demonstrou reduzir a duração dos resfriados em outros estudos risco de hospitalização, 43,7% maior , RR 1,44, $p = 0,72$, tratamento 5 de 58 (8,6%), controle 3 de 50 (6,0%). tempo de recuperação, 11,9% menor , tempo relativo 0,88, $p = 0,38$, tratamento 58, controle 50, tempo médio para redução de 50% dos sintomas. 	
Egito	<i>Abdelmaksd et al., 2021</i>	2B	Ensaio clínico prospectivo, com 134 pacientes	<p>Todos os pacientes foram acompanhados durante a recuperação dos sintomas olfatórios e gustativos e durante a recuperação completa do COVID-19. Disfunção olfatória foi relatada em 105 pacientes (78,4%). Os níveis séricos de zinco não foram significativamente diferentes entre os subgrupos de pacientes em relação à gravidade da doença ou à presença ou ausência de disfunção olfatória e / ou gustativa ($p > 0,05$).</p> <p>A duração mediana da recuperação da função gustativa e/ou olfatória foi significativamente menor entre os pacientes que receberam terapia com zinco do que aqueles que não receberam zinco ($p < 0,001$), enquanto a duração mediana da recuperação completa do COVID-19 não foi significativamente diferente entre os dois grupos ($p > 0,05$).</p> <p>Embora o estado de zinco dos pacientes com COVID-19 não tenha apresentado um papel significativo no desenvolvimento de anosmia e / ou hiposmia ou gravidade da doença, a terapia com zinco pode ter um papel significativo na redução da duração da recuperação do olfato nesses pacientes, sem afetar a duração total da recuperação do COVID-19.</p>	doi:10.1007/s12011-020-02546-5	

USA	<i>Sethuram et al., 2021</i>	5	Revisão da literatura	<p>Dados os papéis estabelecidos do zinco no combate ao dano oxidativo e infecções virais, o zinco está sendo testado como uma modalidade de tratamento contra COVID-19.</p> <p>O zinco também confirmou papéis na reprodução masculina e feminina. A possível depleção de zinco com os eventos oxidativos de COVID-19 é especialmente relevante para a fertilidade dos casais afetados.</p> <p>Esta revisão tem como objetivo apresentar a fisiopatologia da COVID-19, principalmente em relação à função reprodutiva; o papel do zinco no processo da doença COVID-19; e como a depleção de zinco em conjunto com a tempestade de citocinas e a produção de espécies reativas de oxigênio pode afetar a reprodução.</p>	doi:10.1007/s43032-020-00400-6
USA	<i>Joachimiak et al., 2021</i>	5	Revisão da literatura	<p>Estudo concentrado nos sintomas de deficiência de zinco, sobreposição de sintomas com outras condições, bem como nos efeitos do zinco na saúde imunológica e nos grupos de risco de deficiência de zinco mecânico. Existem efeitos benéficos bem estudados do zinco no sistema imunológico, incluindo uma menor suscetibilidade e melhores resultados clínicos para patógenos infecciosos, incluindo vários vírus.</p> <p>O zinco também é um agente anti-inflamatório e antioxidante do estresse, relevante para alguns sintomas graves da Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19).</p> <p>Infelizmente, a deficiência de zinco é comum em todo o mundo e não exclusiva do mundo em desenvolvimento.</p> <p>O zinco está sendo considerado como terapia profilática ou adjuvante para COVID-19, com 12 ensaios clínicos em andamento, destacando a relevância deste oligoelemento para pandemias globais. Usando o exemplo do zinco, mostra-se que há uma necessidade crítica de uma compreensão mais profunda dos oligoelementos essenciais na saúde humana, e os sintomas de deficiência resultantes e sua sobreposição com outras condições.</p>	doi:10.1371/journal.pntd.0008895
USA	<i>McCullough et al., 2020</i>	5	Revisão da literatura	<p>Uma abordagem terapêutica multifacetada inclui 1) nutracêuticos adjuvantes, 2) terapia anti-infecciosa intracelular combinada, 3) corticosteroides inalados / orais, 4) agentes antiplaquetários / anticoagulantes, 5) cuidados de suporte, incluindo oxigênio suplementar, monitoramento e telemedicina.</p>	doi:10.31083/j.rcm.2020.04.264

					<p>Ensaio clínico randomizado de novas terapias orais individuais não forneceram ferramentas para os médicos combaterem a pandemia na prática.</p> <p>Nenhuma opção terapêutica única até agora foi totalmente eficaz e, portanto, uma combinação é necessária neste momento.</p> <p>Um pivô imediato urgente de um único medicamento para regimes de SMDT deve ser empregado como uma estratégia crítica para lidar com o grande número de pacientes com COVID-19 agudo com o objetivo de reduzir a intensidade e duração dos sintomas e evitar hospitalização e morte.</p>	
Brasil	<i>Gonçalves et al., 2020</i>	2C	Ensaio observacional, com 269 pacientes	<p>51,3% dos pacientes eram homens; a idade média foi de 74 anos; 91,1% eram idosos.</p> <p>A mediana do IMC foi de 30,1 kg / m², com 59,9% dos pacientes com sobrepeso e obesidade.</p> <p>A prevalência de baixos níveis de zinco foi de 79,6% e síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA) grave foi de 56,5%.</p> <p>Houve uma associação de baixos níveis de zinco e SDRA grave, mesmo após o ajuste para as variáveis basais.</p> <p>Portanto, pacientes criticamente enfermos infectados por SARS-CoV-2 com SDRA grave têm uma alta prevalência de baixos níveis séricos de zinco.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de caso grave de COVID-19, 82,3% menor, RR 0,18, $p < 0,001$, altos níveis de zinco 7 de 55 (12,7%), baixos níveis de zinco 145 de 214 (67,8%), ajustado, OR convertido para RR, $\geq 70 \mu\text{g} / \text{dL}$, regressão logística. 	doi:10.1002/ncp.10612	
Irã	<i>Darban et al., 2020</i>	2B	Ensaio piloto randomizado, aberto, com 20 pacientes	<p>Os autores perceberam a eficácia da vitamina C em altas doses, melatonina e zinco em pacientes iranianos com síndrome respiratória aguda devido à infecção por coronavírus, sendo que os tratados com altas doses de vitamina C, melatonina e zinco, não mostrando diferenças significativas.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de progressão da doença, 33,3% menor, RR 0,67, $p = 1,00$, tratamento 2 de 10 (20,0%), controle 3 de 10 (30,0%). tempo na UTI, 6,0% menor, tempo relativo 0,94, $p = 0,30$, tratamento 10, controle 10. 	doi:10.22037/jcma.v6i2.32182	

Egito	<i>Abd-El salam et al., 2020</i>	1B	Ensaio multicêntrico randomizado, duplo-cego, com 191 pacientes	<p>Os pacientes não tiveram nenhuma diferença significativa em relação a qualquer um dos parâmetros laboratoriais de base ou classificação de gravidade clínica.</p> <p>A recuperação clínica após 28 dias foi alcançada em 79,2% no grupo de zinco e 77,9% no grupo de tratamento sem zinco, sem qualquer diferença significativa ($p = 0,969$). A necessidade de ventilação mecânica e as taxas gerais de mortalidade também não mostraram diferença significativa entre os dois grupos ($p = 0,537$ e $0,986$, respectivamente).</p> <p>A idade do paciente e a necessidade de ventilação mecânica foram os únicos fatores de risco associados à mortalidade dos pacientes pela análise de regressão univariada ($p = 0,001$ e $<0,001$, respectivamente).</p> <p>Os suplementos de zinco não aumentaram a eficácia clínica do HCQ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ventilação mecânica foi usada com 4 pacientes no grupo de zinco e 6 controle. Houve 5 mortes em cada grupo. • nenhuma informação sobre os valores basais de zinco foi registrada. Observamos que o Egito tem uma baixa taxa de deficiência de zinco, portanto, a suplementação é menos provável de ser útil no Egito. • risco de morte, 1,0% menor , RR 0,99 , $p = 0,99$, tratamento 5 de 96 (5,2%), controle 5 de 95 (5,3%). • risco de ventilação mecânica, 34,0% menor , RR 0,66 , $p = 0,54$, tratamento 4 de 96 (4,2%), controle 6 de 95 (6,3%). • risco de nenhuma recuperação, 5,8% menor , RR 0,94 , $p = 0,97$, tratamento 20 de 96 (20,8%), controle 21 de 95 (22,1%). • tempo de internação, 3,6% menor , tempo relativo 0,96 , $p = 0,55$, tratamento 96, controle 95. 	doi:10.1007/s12011-020-02512-1
Canadá	<i>Pormohamm ad et al., 2020</i>	5	Estudo <i>In Silico</i> , pesquisa pré-clínica	Os autores observaram um estudo de modelagem molecular de interações de Zn com RNA polimerase dependente de RNA e enzimas de proteinase semelhantes a 3C. A análise <i>in Silico</i> que apoia a hipótese de que o Zn se ligaria e regularia as atividades enzimáticas de 3CLpro e RdRp do SARS - CoV-2 e, portanto, inibiria a replicação viral. Uma vez que o Zn estabeleceu benefícios para a saúde imunológica, está prontamente disponível, é	doi:10.3892/ijmm.2020.4790

				barato e seguro, os autores propõem que o Zn pode ajudar a melhorar o COVID-19.	
USA	<i>Frontera et al., 2020</i>	2B	Estudo de coorte multicêntrico, com 3.473 pacientes hospitalizados.	<p>Entre 3.473 pacientes (idade mediana de 64, 1947 [56%] do sexo masculino, 522 [15%] ventilados, 545 [16%] morreram), 1.006 (29%) receberam Zn + ionóforo. Zn + ionóforo foi associado a um risco 24% reduzido de mortalidade hospitalar (12% daqueles que receberam Zn + ionóforo morreram contra 17% que não receberam; Hazard Ratio ajustado [aHR] 0,76, IC 95% 0,60-0,96, P = 0,023).</p> <p>Mais pacientes que receberam Zn + ionóforo tiveram alta para casa (72% Zn + ionóforo vs 67% sem Zn + ionóforo, P = 0,003).</p> <p>Nem o Zn nem o ionóforo sozinho foram associados a taxas de mortalidade diminuídas.</p> <p>A análise de sensibilidade com pontuação de propensão combinada (N = 1356) validou esses resultados (Zn + ionóforo aHR para mortalidade de 0,63, IC de 95% 0,44-0,91, P = 0,015).</p> <p>Não houve interações significativas para Zn + ionóforo com outros medicamentos específicos COVID-19.</p> <p>Portanto, o zinco com um ionóforo foi associado a taxas aumentadas de alta hospitalar e uma redução de 24% no risco de mortalidade hospitalar entre os pacientes com COVID-19, enquanto nem o zinco sozinho nem o ionóforo sozinho reduziram a mortalidade.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de morte, 37,0% menor, RR 0,63, p = 0,01, tratamento 121 de 1.006 (12,0%), controle 424 de 2.467 (17,2%), ajustado, PSM. • risco de morte, 24,0% menor, RR 0,76, p = 0,02, tratamento 121 de 1.006 (12,0%), controle 424 de 2.467 (17,2%), ajustado, regressão. 	doi:10.21203/rs.3.rs-94509/v1
Espanha	<i>Tomasa-Irrigible et al., 2020</i>	2C	Estudo observacional, com 120 pacientes hospitalizados.	<p>Foi encontrado 74,2% dos pacientes com níveis baixos de zinco (níveis normais > 84 µg / dL) com valor médio de 63,5 (DP 13,5); 71,7% dos pacientes apresentavam níveis baixos de vitamina A (níveis normais > 0,3 mg / L) com valor médio de 0,17 (DP 0,06); 42,5% dos pacientes tinham níveis baixos de vitamina B6 (níveis normais > 3,6 ng / mL) com valor médio de 2,2 (DP 0,9); 100% dos pacientes apresentavam níveis baixos de vitamina C (níveis normais > 0,4 mg / dL) com valor médio de 0,14 (DP 0,05); 74,3% dos pacientes apresentaram valores baixos de vitamina D</p>	doi:10.3390/metabo11090565

				<p>(níveis normais > 20 ng / mL) com valor médio de 11,4 (DP 4,3); mas apenas 5,8% dos pacientes tinham níveis baixos de vitamina E (níveis normais > 5 mg / L) com um valor médio de 3,95 (DP 0,87).</p> <p>As variáveis associadas à necessidade de admissão na UTI foram baixos níveis de zinco (erro padrão 0,566, IC 95% 0,086 a 0,790, $p = 0,017$), baixos níveis de vitamina A (erro padrão 0,582, IC 95% 0,061 a 0,594, $p = 0,004$), idade acima de 65 (erro padrão 0,018, IC 95% 0,917 a 0,985, $p = 0,005$) e sexo masculino (erro padrão 0,458, IC 95% 1,004 a 6,040, $p = 0,049$).</p> <p>A única variável que foi independentemente associada à necessidade de intubação orotraqueal foram os baixos níveis de vitamina A (erro padrão 0,58, IC 95% 0,042-0,405, $p = 0,000$).</p> <p>Portanto, baixos níveis de vitamina A e zinco estão associados a maior necessidade de admissão em UTI e intubação orotraqueal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco de ventilação mecânica, 49,3% menor, RR 0,51, $p = 0,06$, altos níveis de zinco 7 de 31 (22,6%), baixos níveis de zinco 49 de 89 (55,1%), ajustado, OR convertido para RR, ≥ 84 mcg / dL, regressão logística multivariada. • risco de admissão na UTI, 52,0% menor, RR 0,48, $p = 0,02$, altos níveis de zinco 9 de 31 (29,0%), baixos níveis de zinco 55 de 89 (61,8%), ajustado, OR convertido para RR, ≥ 84 mcg / dL, regressão logística multivariada, modelo final. 	
Alemanha	Heller et al., 2020	2C	Estudo observacional, com 35 pacientes	<p>As concentrações de Zn em amostras de pacientes foram baixas em comparação com indivíduos saudáveis (média \pm DP; $717,4 \pm 246,2$ vs $975,7 \pm 294,0$ $\mu\text{g} / \text{L}$, $P < 0,0001$).</p> <p>A maioria das amostras de soro coletadas em diferentes momentos dos não sobreviventes (25/34, ou seja, 73,5%) e quase metade das amostras coletadas dos sobreviventes (56/137, ou seja, 40,9%) estavam abaixo do limite para Deficiência de Zn, ou seja, abaixo de $638,7$ $\mu\text{g} / \text{L}$ (o percentil 2,5 na coorte EPIC).</p> <p>Tendo em vista que o biomarcador de status de Se e o transportador de selenoproteína P (SELENOP) também são particularmente baixos em COVID-19, foi testado a prevalência de um déficit combinado, ou seja, Zn sérico abaixo de $638,7$ $\mu\text{g} / \text{L}$ e SELENOP sérico abaixo de $2,56$ mg / L. Esse déficit combinado foi observado em 0,15% das amostras EPIC de</p>	doi:10.1016/j.redox.2020.101764

				<p>indivíduos saudáveis, em 19,7% das amostras coletadas de pacientes com COVID-19 sobreviventes e em 50,0% das amostras de não sobreviventes. De acordo, o biomarcador composto (SELENOP e Zn com a idade) provou ser um indicador confiável de sobrevivência no COVID-19 pela análise da curva de característica de operação do receptor (ROC), produzindo uma área sob a curva (AUC) de 94,42%.</p> <p>Portanto, o status de Zn e SELENOP dentro dos intervalos de referência indicam altas chances de sobrevivência em COVID-19, e corrigir um déficit diagnosticamente comprovado em Se e / ou Zn por uma suplementação personalizada pode apoiar a convalescença.</p>	
Europa	<i>Vogel-González et al., 2020</i>	2B	Estudo de coorte observacional, com 249 pacientes	<p>O estudo demonstra uma correlação entre os níveis séricos de zinco e o resultado COVID-19. Níveis séricos de zinco abaixo de 50 µg/dL na admissão se correlacionaram com pior apresentação clínica, maior tempo para atingir a estabilidade e maior mortalidade</p> <ul style="list-style-type: none"> • 249 PCR + pacientes hospitalizados na Espanha, 58 com níveis de zinco na admissão <50 µg / dL, mostrando maior mortalidade e admissão na UTI, e recuperação mais lenta com baixos níveis de zinco. • risco de morte, 77,2% menor , RR 0,23, $p < 0,001$, altos níveis de zinco 9 de 191 (4,7%), baixos níveis de zinco 12 de 58 (20,7%), ≥ 50 µg / dL. • risco de admissão na UTI, 71,3% menor , RR 0,29, $p < 0,001$, altos níveis de zinco 34 de 191 (17,8%), baixos níveis de zinco 36 de 58 (62,1%), ≥ 50 µg / dL. • tempo de recuperação, 68,0% menor , tempo relativo 0,32, $p < 0,001$, altos níveis de zinco 191, baixos níveis de zinco 58, ≥ 50 µg / dL. 	doi:10.3390/nu13020562
Índia	Jothimani et al., 2020	2C	Estudo observacional prospectivo, com 92 pacientes	<p>Pacientes COVID-19 (n=47) apresentaram níveis de zinco significativamente mais baixos quando comparados a controles saudáveis (n = 45): mediana de 74,5 (intervalo interquartil 53,4–94,6) µg / dl vs 105,8 (intervalo interquartil 95,65–120,90) µg / dl (p < 0,001).</p> <p>Entre os pacientes com COVID-19, 27 (57,4%) apresentaram deficiência de zinco. Esses pacientes apresentaram maiores taxas de complicações (</p>	https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-753456

				<p>p = 0,009), síndrome do desconforto respiratório agudo (18,5% vs 0%, p = 0,06), corticoterapia (p = 0,02), internação hospitalar prolongada (p = 0,05) e aumento da mortalidade (18,5% vs 0%, p= 0,06). O odds ratio (OR) de desenvolver complicações foi de 5,54 para pacientes com deficiência de zinco COVID-19.</p> <p>Portanto, um número significativo de pacientes COVID-19 eram deficientes em zinco. Esses pacientes com deficiência de zinco desenvolveram mais complicações, e a deficiência foi associada a uma internação prolongada e aumento da mortalidade.</p> <ul style="list-style-type: none"> • níveis de zinco significativamente mais baixos (74,5 vs. 105,8 µg / dl mediano, p <0,001). 57,4% dos pacientes com COVID-19 eram deficientes em zinco e tinham taxas mais altas de complicações, SDRA, permanência hospitalar prolongada e mortalidade aumentada. • risco de morte, 89,7% menor , RR 0,10, p = 0,06 , altos níveis de zinco 0 de 20 (0,0%), baixos níveis de zinco 5 de 27 (18,5%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos . • risco de admissão na UTI, 92,4% menor , RR 0,08, p = 0,02 , altos níveis de zinco 0 de 20 (0,0%), baixos níveis de zinco 7 de 27 (25,9%), risco relativo não é 0 por causa da correção de continuidade devido a zero eventos. 	
Ásia	<i>Yasui et al., 2020</i>	2B	Análise retrospectiva, com 62 pacientes hospitalizados.	<p>A hipozincemia prolongada foi considerada um fator de risco para um caso grave de COVID-19. Ao avaliar a relação entre o nível de zinco sérico e a gravidade de pacientes com COVID-19 por análise de regressão logística multivariada, a doença crítica pode ser prevista através da sensibilidade e falsa especificidade de uma curva ROC com uma taxa de erro de 10,3% e AUC de 94,2% por apenas dois fatores: valor de zinco sérico (P = 0,020) e valor de LDH (P = 0,026).</p> <p>Portanto, o gerenciamento adequado dos resultados de predição neste estudo pode contribuir para estabelecer e manter um sistema médico seguro, levando em consideração a chegada da segunda onda e a disseminação de COVID-19 no futuro.</p>	doi:10.1016/j.jjid.2020.09.008

					<ul style="list-style-type: none"> níveis de zinco sérico significativamente mais baixos para casos graves de COVID-19 (intubação) em comparação com casos leves e moderados, $p = 0,005$. Os autores recomendam a suplementação de zinco. risco de ventilação mecânica, 92,5% menor, RR 0,08, $p = 0,001$, altos níveis de zinco 1 de 20 (5,0%), baixos níveis de zinco 6 de 9 (66,7%), zinco $\geq 70\mu\text{g} / \text{dL}$. 	
USA	<i>Yao et al., 2020</i>	2C	Estudo observacional retrospectivo, com 242 pacientes	<p>Os autores observaram o efeito mínimo do zinco na sobrevivência de pacientes hospitalizados com COVID-19. Sedo que do total de pacientes hospitalizados, apresentaram razão de risco ajustada para tratamento com zinco, aHR 0,66 [0,41-1,07]. Observa-se que o estudo seria mais informativo se os níveis basais de zinco no soro fossem conhecidos.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 34,0% menor, RR 0,66, $p = 0,09$, tratamento 73 de 196 (37,2%), controle 21 de 46 (45,7%), ajustado, regressão de Cox multivariada. 	doi:10.1016/j.chest.2020.06.082	
USA	<i>Krishnan et al., 2020</i>	2B	Estudo de coorte retrospectivo, com 152 pacientes	<p>Os autores analisaram as comorbidades clínicas, características e resultados de pacientes ventilados mecanicamente no estado de Michigan com pneumonia por SARS-CoV-2, sendo que os pacientes ventilados mecanicamente nos USA, mostraram mortalidade mais baixa não ajustada com tratamento com vitamina C, vitamina D, HCQ e zinco, estatisticamente significativo apenas para vitamina C.</p> <ul style="list-style-type: none"> risco de morte, 17,6% menor, RR 0,82, $p = 0,18$, tratamento 31 de 58 (53,4%), controle 61 de 94 (64,9%). aumento da idade, hipertensão, uso de estatinas, aumento da administração de fluidos foram associados ao aumento da mortalidade. necessidade de terapia de substituição renal contínua (CRRT) e o uso de vasopressor foram associados ao aumento da mortalidade. redução do risco de mortalidade em pacientes tratados com esteróides e vitamina C e em pacientes com maior débito urinário. 	doi:10.1016/j.jcline.2020.110005	

USA	<i>Finzi et al., 2020</i>	4	Relato de casos, com 4 pacientes	<p>Os autores observaram que para o tratamento de SARS-CoV-2 com sais de zinco orais em altas doses, no relato de caso de 4 pacientes tratados com altas doses de zinco, todos os pacientes apresentaram melhora significativa após um dia de terapia com altas doses, sugerindo que a terapia com zinco estava desempenhando um papel na recuperação clínica.</p> <p>Um mecanismo para os efeitos do zinco é proposto com base em estudos publicados anteriormente sobre SARS-CoV-1 e ensaios clínicos randomizados que avaliam o encurtamento do zinco na duração do resfriado comum.</p>	doi:10.1016/j.jiid.2020.06.006
USA	<i>Carlucci et al., 2020</i>	2B	Estudo de coorte retrospectiva, com 932 pacientes	<p>Os autores observaram que o sulfato de zinco em combinação com um ionóforo de zinco pode melhorar os resultados em pacientes com COVID-19 hospitalizados. O resultados nos pacientes mostraram que a adição de zinco ao HCQ + AZ reduziu a mortalidade / transferência para hospício, admissão na UTI e a necessidade de ventilação.</p> <ul style="list-style-type: none"> • risco combinado de morte / hospício, 37,7% menor , RR 0,62, $p = 0,002$, tratamento 54 de 411 (13,1%), controle 119 de 521 (22,8%), ajustado, OR convertido em RR, regressão logística multivariada. • risco de ventilação mecânica, 18,0% menor , RR 0,82, $p = 0,40$, tratamento 29 de 411 (7,1%), controle 62 de 521 (11,9%), ajustado, OR convertido em RR, regressão logística multivariada. • risco de admissão na UTI, 23,5% menor , RR 0,77, $p = 0,17$, tratamento 38 de 411 (9,2%), controle 82 de 521 (15,7%), ajustado, OR convertido em RR, regressão logística multivariada. 	doi:10.1099/jmm.0.001250
Holanda	<i>Te Velthuis et al., 2010</i>	5	Estudo In Vitro	<p>Os autores perceberam que a combinação de Zn²⁺ e um ionóforo de zinco (piritiona) em baixas concentrações inibe a replicação do SARS-CoV e do vírus da arterite equina (EAV) em cultura de células. Recomenda um estudo mais aprofundado do uso de ionóforos de zinco como compostos antivirais.</p> <p>Ou seja, descobriu-se que Zn²⁺ bloqueia a etapa de iniciação da síntese de RNA de EAV, ao passo que, no caso do SARS-CoV, o alongamento de RdRp foi inibido e a ligação do molde reduzida. Ao quelar o Zn²⁺ com</p>	doi:10.1371/journal.ppat.1001176

					MgEDTA, o efeito inibitório do cátion divalente pode ser revertido, o que fornece uma nova ferramenta experimental para estudos <i>in vitro</i> dos detalhes moleculares da replicação e transcrição do nidovírus.	
--	--	--	--	--	--	--

ANÁLISE DE ESTUDOS COM RESULTADOS NEUTROS PARA O TRATAMENTO DA COVID-19

Medicamento	Análise	Referência
Cloroquina/ Hidroxicloroquina	<p>Estudo com falta de mascaramento por placebo que abrangeu pacientes de menor risco e doença leve, onde nenhum dos dois grupos (experimental e controle) provavelmente evoluiu para doença grave ou para complicações crônicas com um seguimento curto. Grupos de intervenção e controle não apresentaram igualdade de composição, diferindo de formas que tendem a ofuscar eventuais efeitos positivos do tratamento (pacientes da intervenção eram mais frequentemente do sexo feminino e menos propensos a histórico de exposição doméstica ou a serem trabalhadores de saúde). A carga viral foi aferida por meio de quantidades desiguais de tecidos e sem confirmação de viabilidade em cultivos celulares. Houve um erro de cálculo quanto às hospitalizações o qual, quando corrigido, aponta tendência de redução em função do tratamento. Houve diferença favorável ao tratamento em termos da redução de sintomas, mas isso não foi publicado.</p>	<p>Mitjà O et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. <i>Clin Infect Dis.</i> 2020 Jul 16;ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009. Epub ahead of print. PMID: 32674126; PMCID: PMC7454406.</p>
Cloroquina/ Hidroxicloroquina	<p>Apesar da menção a casos "leves a moderados", trata-se de estudo com pacientes em estágio avançado e até hospitalizados, com tempo desde o início dos sintomas variando de 02 a 14 dias, havendo ainda inclusão de pacientes com hipóxia em VNI e em vias de intubação. Uso de doses acima do recomendado, produzindo, por tautologia experimental, uma elevação artificial da incidência de efeitos adversos. Trata-se de um dos estudos mais problemáticos publicados até hoje, que, apesar de já ter se retratado com 17 correções, continua com uma série de graves erros além dos já apontados:</p> <p>a) Os pacientes do grupo controle tomaram medicamentos de teste antes (9,3% de hidroxicloroquina; 36,1% de azitromicina) e após (7,2% de hidroxicloroquina; 12% de azitromicina, pelo menos uma dose em 7 dias) da randomização, e como não sabemos quantos deles tomaram hidroxicloroquina e / ou azitromicina antes e depois da randomização, os pacientes de controle que tomaram medicamentos de teste durante o curso da doença podem variar de 36,1% (controles que tomaram azitromicina antes da randomização) a $9,3 + 36,1 + 7,2 + 12 = 64,6\%$ (considerando que diferentes pacientes tomaram hidroxicloroquina ou azitromicina antes ou após a randomização). Uma proporção tão alta quanto esta de pacientes no grupo de controle tomando medicamentos de teste é inaceitável em um ensaio clínico. Além disso, o fato de pacientes</p>	<p>Cavalcanti AB et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. <i>New England Journal of Medicine</i>, 2020, 383(21), 2041-2052. DOI: 10.1056/NEJMoa2019014.</p>

hospitalizados randomizados para o grupo controle terem feito uso de medicamentos de teste durante o ensaio levanta dúvidas sobre a capacidade dos pesquisadores de realizar o referido ensaio clínico: o medicamento foi prescrito por médicos que desconheciam o ensaio clínico ou foi contrabandeado no quarto do paciente e confessado pelos pacientes aos pesquisadores ao serem questionados?

- b) A randomização foi realizada em blocos de 6 entre 55 instituições [entender melhor como é essa randomização em bloco de 6: <https://www.youtube.com/watch?v=2QPILo4zVQY>]. Essas instituições diferem muito no padrão de atendimento, desde hospitais públicos com recursos limitados (CEPON, Hospital Florianópolis) e instituições filantrópicas (Casa de Caridade de Carangola) até hospitais caros classificados em 1º e 2º na América Latina, como o Hospital Albert Einstein e Hospital Sírio Libanês. A discrepância no padrão de atendimento apresenta um alto nível de ruído nas comparações. Ainda assim, 9 instituições contribuíram com apenas 1 paciente, levantando dúvidas sobre os critérios utilizados para o recrutamento de pacientes e instituições conveniadas.
- c) O ensaio foi aberto e, como consequência, os médicos administraram significativamente mais outros tratamentos ao grupo de controle, como pode ser visto na tabela S6 ("nenhum outro antiviral, antibiótico ou corticosteroide", hidroxiclороquina + azitromicina, 19,2%; controle, 10,4%, bicaudal $p = 0,02$). Essa assimetria equivale à perda dos benefícios da randomização, uma vez que os grupos foram tratados de forma diferente pelos médicos.
- d) Os critérios de inclusão / exclusão não selecionaram adequadamente a doença leve / moderada: apesar da mediana de 7 dias após o início dos sintomas, todos os pacientes foram hospitalizados (em um momento durante as pandemias em que os critérios de hospitalização eram mais graves devido a um número esmagador de casos); 13,8% foram recrutados na UTI (tabela 1); 41,8% estavam recebendo oxigênio suplementar (tabela 1); 54,96% PCR + estavam recebendo Ceftriaxona (tabela S3, um medicamento que não é administrado em casos leves; 53,98% se consideramos tanto PCR + quanto PCR-, tabela S4).
- e) O número de perda de pacientes no seguimento (follow up) foi de zero, o que soa inverossímil mesmo ao melhor dos estudos, colocando sob suspeição que, em um ensaio aberto, possa ter havido seleção de pacientes.

<p>Cloroquina/ Hidroxicloroquina</p>	<p>Estudo observacional com pacientes já hospitalizados e apresentando ainda viés de seleção desfavorável ao braço da intervenção, particularmente pacientes mais graves e hipoxêmicos. Ainda assim, houve redução dos desfechos de intubação ou morte de 32.3% para 14.9%, com significado estatístico, mas isso foi eliminado por múltiplas ponderações e ajustes posteriores envolvendo uma dúzia de variáveis adicionais.</p>	<p>Geleris J et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2411-2418. doi: 10.1056/NEJMoa2012410. Epub 2020 May 7. PMID: 32379955; PMCID: PMC7224609.</p>
<p>Cloroquina/ Hidroxicloroquina</p>	<p>Estudo com doses várias vezes acima do recomendado e impossíveis de se justificar, produzindo, por tautologia experimental, elevada quantidade de óbitos no braço de dose mais alta. Todos os cinco cardiopatas na investigação foram alocados para o braço de intervenção com dose alta, um evento cuja baixa probabilidade de ocorrer ao acaso (3.1%) sugere ter havido problema na randomização, elevando ainda mais a quantidade de mortes.</p>	<p>Borba MGS et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020 Apr 24;3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857. PMID: 32330277.</p>
<p>Cloroquina/ Hidroxicloroquina</p>	<p>Estudo retrospectivo comparando grupos desiguais em relação a sociodemografia e estado de saúde, com viés de seleção em desfavor dos braços de intervenção com HCQ em termos de sexo, idade, obesidade, doença pulmonar crônica, diabetes, doença cardiovascular, saturação de oxigênio, febre, creatinina, AST e achados torácicos anormais.</p>	<p>Rosenberg ES et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. JAMA. 2020 Jun 23;323(24):2493-2502. doi: 10.1001/jama.2020.8630. PMID: 32392282; PMCID: PMC7215635.</p>

<p>Cloroquina/ Hidroxicloroquina</p>	<p>Estudo retrospectivo pequeno somente com pacientes graves necessitando oxigênio (mas não terapia intensiva), com viés de seleção em desfavor do braço de intervenção em relação a doença respiratória crônica, insuficiência renal crônica e, marginalmente, insuficiência cardíaca crônica.</p>	<p>Mahévas et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. BMJ. 2020 May 14;369:m1844. doi: 10.1136/bmj.m1844. Erratum in: BMJ. 2020 Jun 18;369:m2328. PMID: 32409486; PMCID: PMC7221472.</p>
<p>Cloroquina/ Hidroxicloroquina</p>	<p>Estudo observacional de casos graves com viés de seleção no braço experimental, sendo retirado de publicação após 12 dias devido a inconsistências, vagezas e falta de transparência nos dados.</p>	<p>Mehra MR et al. Retraction-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet. 2020 Jun 13;395(10240):1820. doi: 10.1016/S01406736(20)31324-6. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32511943; PMCID: PMC7274621.</p>
<p>Cloroquina/ Hidroxicloroquina</p>	<p>Estudo clínico prospectivo controlado pequeno que, apesar da menção a casos "leves a moderados", envolveu principalmente pacientes com doença adiantada, tendo a randomização ocorrido, em média, apenas no 16º dias após os sintomas. Além disso, foram usadas doses bastante acima do recomendado.</p>	<p>Tang W et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ. 2020 May 14;369:m1849. doi: 10.1136/bmj.m1849. PMID: 32409561; PMCID: PMC7221473.</p>
<p>Cloroquina/ Hidroxicloroquina</p>	<p>Estudo prospectivo de profilaxia pós exposição com diversos problemas metodológicos, incluindo apenas 10% de pacientes com diagnóstico via RTPCR, placebo não cego com um agente de conhecida ação antiviral e apenas 44% dos participantes com efetivo contato com pessoas positivas no RT-PCR. No subgrupo dos que efetivamente tiveram contato com pessoas RT-PCR +, houve efeito protetor (mas esse achado não foi revelado pelo autor na publicação original). Além disso, quando a análise é feita com base no momento da instituição da profilaxia após a exposição, principal variável determinante de sucesso em profilaxias com antivirais, encontrou-se benefício ainda maior, fortalecendo a plausibilidade de ação protetora.</p>	<p>Boulware DR et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med. 2020 Aug 6;383(6):517-525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32492293; PMCID: PMC7289276.</p>

<p>Cloroquina/ Hidroxicloroquina</p>	<p>Estudo prospectivo, duplo cego, randomizado onde 42% dos participantes não foram sujeitos a RT-PCR, houve uma quantidade insuficiente de casos de internação a serem avaliados (n=14), cerca de 23% dos pacientes não aderiram ao tratamento, o placebo foi um agente com propriedades antivirais conhecidas e não houve relatos de eventos adversos. Na análise dos pacientes que verdadeiramente tomaram ao menos 75% da dose do estudo, houve benefício no desfecho clínico. Este dado foi apresentado apenas como tabela em anexo.</p>	<p>Skipper CP et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. Ann Intern Med. 2020 Oct 20;173(8):623-631. doi: 10.7326/M20-4207. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32673060; PMCID: PMC7384270.</p>
<p>Cloroquina/ Hidroxicloroquina</p>	<p>Pequeno ECR comparando a adição de Azitromicina para pacientes em estágio muito avançado de doença, em ventilação ou oxigênio. Nenhuma diferença significativa foi encontrada, com OR 1,36 e p = 0,11. Um resultado notável é que, mesmo dentro dessa população em estágio extremamente avançado de doença, os dados sugerem maior eficácia com a adição de Azitromicina para pacientes com uso prévio de Azitromicina e HCQ, com OR 0,71, p = 0,28. Os pacientes receberam um total de 8g de HCQ em 10 dias, muito acima do recomendável, aproximando-se dos altos níveis usados no estudo RECOVERY (9,2g em 10 dias), mostrando significativamente mais eventos adversos do que estudos típicos. 40% de mortalidade no braço de estudo. Como todos os pacientes estavam em HCQ, este estudo não fornece informações sobre a eficácia do HCQ.</p>	<p>Furtado, R. et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. Lancet. Vol. 396, ISSUE 10256, P959-967, OCTOBER 03, 2020</p>
<p>Tocilizumabe</p>	<p>Trata-se de um fármaco bloqueador do receptor da interleucina 6, cuja proposta seria impedir a cascata inflamatória e a tempestade de citocinas que resulta na Síndrome Respiratória Aguda Grave. Medicamento usado em doenças reumatológicas com efeito anti-inflamatório, porém tem apresentado resultado ineficiente para o tratamento de casos hospitalizados e/ou graves de COVID-19, com pelo menos três grandes ECT demonstrando ausência de benefício com essa intervenção, mas um ECT, o REMAP-CAP, em resultados preliminares mostrou algum benefício no grupo de pacientes graves (que necessitam de ventilação mecânica ou suporte cardiovascular) que iniciam tratamento com menos de 24h de internação em UTI (redução de risco de mortalidade de 36% para 28%). A própria fabricante, em seu ECT (COVACTA) retirou a recomendação de seu uso para a COVID-19 (https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm, acessado em 18 de fevereiro de 2021). Não recomendamos a adoção desse tratamento como rotina, exceto em casos clínicos selecionados, de acordo com a autonomia médica, até novos estudos elucidarem mais o papel dessa droga.</p>	<p>Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. N Engl J Med. 2020;383(24):2333-2344..</p> <p>Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2021;181(1):32-40.</p> <p>Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. JAMA Intern Med. 2021;181(1):41-51.</p> <p>Veiga, V. et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised</p>

		<p>controlled trial. BMJ 2021; 372 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.n84 (Published 20 January 2021).</p> <p>Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID- 19 pneumonia. medRxiv. 2020.</p> <p>Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with COVID- 19 pneumonia. N Engl J Med. 2020.</p> <p>The REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19—preliminary report. medRxiv. 2021.</p> <p>Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2021;181(1):24-31.</p>
<p>Remdesivir</p>	<p>Trata-se de fármaco antiviral que tem o objetivo teórico de inibir a polimerase viral e, com isso, impedir a replicação do vírus SARSCov-2. Foi uma das primeiras drogas a serem testadas e estudadas no combate ao COVID-19, porém todos os ECTs e estudos observacionais importantes não mostraram benefício significativo com o uso dessa droga, sendo que a própria OMS, após o resultado do seu ECT Solidarity, recomendou a descontinuidade do uso dessa medicação para COVID-19 (https://www.paho.org/pt/noticias/19-11-2020-grupo-desenvolvimento-diretrizes-da-oms-desaconselha-uso-remdesivir-para-covid, acessado pela última vez em 15 de fevereiro de 2021). O ACTT-2 estudou Remdesivir com Baricitinibe, um inibidor de JAK - Janus Kinase - 1 e 2 versus Remdesivir monoterapia, e achou discretíssima melhora da combinação de drogas (01 dia a menos de internação no geral, 08 dias no subgrupo que ficou sob alta pressão de oxigênio, com IC limítrofe), mas como interpretar um ensaio de um medicamento mais Remdesivir versus Remdesivir sozinho quando você não sabe se Remdesivir funciona? Portanto a nossa recomendação é a de não usar essa droga no tratamento da COVID-19, respeitada a autonomia médica em casos justificados.</p>	<p>Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—final report. N Engl J Med. 2020.</p> <p>Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020;395(10236):1569-1578.</p> <p>WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity Trial results. N Engl J Med. 2020.</p>

		<p>Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA. 2020;324(11):1048-1057.</p> <p>Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. N Engl J Med. 2020.</p> <p>Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30(3):269-271.</p> <p>Najeeb Ullah, Khurshid A Khan, Javeid Iqbal , Bilal Bin Younis , Muhammad Asim Rana , Mohsin Asif , Aijaz Zeeshan Khan Chachar , Falak Shan. Efficacy of Remdesivir in Covid-19 Patients; Multicenter Study in Lahore. International Journal of Sciences. Nov 2020. DOI: 10.18483/ijSci.2417; Online ISSN: 2305- 3925; Print ISSN: 2410-4477.</p> <p>Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. Nature. 2020.</p> <p>Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, et al. Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe COVID-19. Clin Infect Dis. 2020.</p> <p>Andre C. Kalil, M.D., M.P.H., Thomas F. Patterson, M.D., Aneesh K. Mehta, M.D., Kay M. Tomashek, M.D., M.P.H., Cameron R. Wolfe, M.B., B.S.,</p>
--	--	--

		<p>M.P.H., Varduhi Ghazaryan, M.D., Vincent C. Marconi, M.D., Guillermo M. Ruiz- Palacios, M.D., Lanny Hsieh, M.D., Susan Kline, M.D., Victor Tapson, M.D., Nicole M. Iovine, M.D., Ph.D., for the ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. NEJM December 11, 2020, and updated on January 5, 2021, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2031994.</p>
<p>Plasma Convalescente</p>	<p>O plasma de doadores que se recuperaram de COVID-19 poderia conter anticorpos contra a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) que poderiam ajudar a suprimir o vírus e modificar a resposta inflamatória. Essa é a base do uso dessa terapia. Porém, apesar de alguns estudos menores promissores, vários ECTs derrubaram a tese, demonstrando a total ineficácia dessa terapêutica. Além disso, existe o risco desse tratamento causar imunossupressão de longo prazo e até mesmo induzir mutações no SARSCov2. Em virtude disso, recomendamos fortemente o não-uso de plasma convalescente no tratamento do COVID-19 de forma clínica e a suspensão da prática de coleta de plasma convalescente por hemocentros, exceto no campo da pesquisa experimental, nos termos da Resolução CFM 1982/2012, em locais com estrutura para contenção biológica microbiana com isolamento N95.</p>	<p>Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, et al. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: an open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). BMJ 2020;371:m3939 doi: 10.1136/bmj.m3939</p> <p>Wang X, Guo X, Xin Q, et al. Neutralizing antibodies responses to SARS-CoV- 2 in COVID-19 inpatients and convalescent patients. Clin Infect Dis. 2020.</p> <p>Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv. 2020;Preprint.</p> <p>Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA. 2020.</p> <p>Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among</p>

		<p>hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. medRxiv. 2020.</p> <p>Liu STH, Lin HM, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. Nat Med. 2020.</p> <p>Avanzato VA, Matson MJ, Seifert SN, et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. Cell 2020; 183: 1901-1912.e9.</p> <p>Bazykin GA, Stanevich O, Danilenko D, Fadeev A, Komissarova K, Ivanova A, Sergeeva M, Safina K, Nabieva E, Klink G, Garushyants S, Zabutova J, Kholodnaia A, Skorokhod I, Ryabchikova VV, Komissarov A, Lioznov D. Emergence of Y453F and Δ69-70HV mutations in a lymphoma patient with long-term COVID-19. Virological.org in: https://virological.org/t/emergence-of-y453f-and-69-70hv-mutations-in-a-lymphoma-patient-with-long-term-covid-19/580/1</p>
<p>Anticorpo monoclonal</p>	<p>São anticorpos produzidos artificialmente por bioengenharia para bloquear a ação do SARSCov2. O LY-CoV555 (Bamlanivimab) e o LY-CoV016 (Etesevimab) são dois anticorpos neutralizantes do SARS-CoV-2 que se ligam a regiões complementares da proteína spike do SARS-CoV-2. Os estudos estão investigando seu uso em monoterapia e em combinação. O REGN-COV2 é um "coquetel de anticorpos" artificial projetado para produzir resistência ao coronavírus SARS-CoV-2. Consiste em uma mistura de dois anticorpos monoclonais. A combinação de anticorpos tem como objetivo evitar o escape mutacional. Até agora, os ECTs dessas drogas fracassaram em mostrar resultados favoráveis em pacientes internados e/ou graves, porém quando administrados precocemente, parecem ter alguma eficácia. Um estudo demonstrou significativa redução da carga viral quando o Bamlanivimab foi administrado conjuntamente com o Etesevimab inicialmente nos primeiros 10 dias de sintomas de</p>	<p>ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, Lundgren JD, Grund B, et al. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID-19. N Eng J Med, December 22, 2020.</p> <p>Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with COVID-19. N Engl J Med, December 18, 2020.</p>

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

Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. **Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** JAMA. 2021;325(7):632–644. doi:10.1001/jama.2021.0202

Jiang S, Hillyer C, Du L. **Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and other human coronaviruses.** Trends Immunol. 2020;41(5):355-359.

Wang Y, Zhang L, Sang L, et al. **Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity.** J Clin Invest. 2020;130(10):5235-5244.

Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. **Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV- 2 infection.** Nature. 2020;584(7819):115-119.

Wang C, Li W, Drabek D, et al. **A human monoclonal antibody blocking SARS- CoV-2 infection.** Nat Commun. 2020;11(1):2251.

Cao Y, Su B, Guo X, et al. **Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells.** Cell. 2020;182(1):73-84 e16.

Zost SJ, Gilchuk P, Chen RE, et al. **Rapid isolation and profiling of a diverse panel of human monoclonal antibodies targeting the**

		<p>SARS-CoV-2 spike protein. Nat Med. 2020;26(9):1422-1427.</p> <p>Hansen J, Baum A, Pascal KE, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. Science. 2020;369(6506):1010- 1014.</p> <p>Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with COVID-19. N Engl J Med. 2020.</p>
<p>Lopinavir/Ritonavir</p>	<p>Fármaco antiviral, inibidor de protease, usado no início da pandemia como tentativa de ataque à replicação viral, está proscrito para uso da COVID-19, todos os estudos grandes e representativos demonstraram a ineficácia dessa terapêutica. Recomendamos o não uso dessa terapêutica, respeitada a autonomia médica.</p>	<p>Marzolini C, Stader F, Stoeckle M, et al. Effect of systemic inflammatory response to SARS-CoV-2 on lopinavir and hydroxychloroquine plasma concentrations. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(9).</p> <p>Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. Pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Ann Intern Med. 2020.</p> <p>Group RC. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2020.</p> <p>WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19—interim WHO Solidarity Trial results. N Engl J Med. 2020.</p> <p>Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe</p>

		<p>COVID-19. N Engl J Med. 2020;382(19):1787-1799.</p> <p>Chen J, Xia L, Liu L, et al. Antiviral activity and safety of darunavir/cobicistat for the treatment of COVID-19. Open Forum Infect Dis. 2020;7(7):ofaa241.</p> <p>Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, Phase 2 trial. Lancet. 2020;395(10238):1695-1704.</p>
--	--	---

Fonte: Adaptado de “Coletânea de Notas Técnicas de embasamento Científico do Tratamento Precoce e suas Implicações”, versão 2.0 de 9 de setembro de 2021.