



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

INIBIDORES DAS *JANUS ASSOCIATED KINASES* PARA COVID-19.

Revisão sistemática rápida

Esta revisão sistemática foi produzida por meio de uma ação colaborativa entre o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL), a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC) e o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Moínhos de Vento (NATS-HMV).

Autores:

- Daniela Vianna Pachito - Pesquisadora, NATS-HSL
- Ângela Maria Bagattini – Pesquisadora, NATS-HSL
- Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador, NATS-HAOC
- Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora, NATS-HAOC
- Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora, NATS-HAOC
- Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora, NATS-HAOC
- Lays Pires Marra – Pesquisadora, NATS-HAOC
- Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora, NATS-HAOC
- Maicon Falavigna - Pesquisador, NATS-HMV
- Verônica Colpani - Pesquisadora, NATS-HMV
- Cínara Stein - Pesquisadora, NATS-HMV
- Rachel Riera – Coordenadora, NATS-HSL

Citar como: Inibidores da *janus associated kinases* para COVID-19. Revisão sistemática rápida. Pachito DV, Bagattini AM, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Matuoka JY, Marra LP, Parreira PCL, Falavigna M, Colpani V, Stein C, Riera R. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/02/inibidores-das-janus-associated-kinases-para-covid-19-revisao-sistematica-rapida-nova/> . Acessado em [acrescentar dia, mês e ano].

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste documento.

Agradecimentos: Os autores agradecem às três instituições de origem por proporcionarem esta atividade colaborativa, no sentido de fortalecerem o Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

São Paulo, 1º. de maio de 2020.



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

RESUMO

Contexto: Revisão sistemática rápida desenvolvida pelo NATS do Hospital Sírio-Libanês, em colaboração com o NATS do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, durante a epidemia da COVID-19 no Brasil. **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia, efetividade e segurança dos inibidores das *Janus Associated Kinases* (JAKs) no tratamento e profilaxia da COVID-19. **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*). Foram realizadas buscas eletrônicas nas bases MEDLINE (via PubMed), Embase, Cochrane COVID-19 Study Register, WHO (base específica para COVID 19), Opengrey, medRxiv e bioRxiv, ClinicalTrials.gov em 28/04/2020. As referências encontradas foram triadas por dois avaliadores, de forma independente, em duas etapas. **Resultados:** Após o processo de seleção, nove estudos clínicos em andamento foram incluídos. Estes estudos avaliam quatro tipos de inibidores das JAKs, envolvendo um total de 507 participantes. Não foram identificados estudos clínicos com resultados disponíveis no momento. **Conclusão:** Com base na ausência de evidências advindas de estudos clínicos, a eficácia e a segurança dos inibidores das JAKs em pacientes com COVID-19 são altamente incertas, o que impede a recomendação do seu uso de rotina na prática clínica.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; inibidores das Janus Associated Kinases



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

CONTEXTO

Esta revisão sistemática rápida foi desenvolvida pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL), durante a epidemia da COVID-19 no Brasil. O intuito da revisão é levantar evidências que possam basear a tomada de decisão quanto ao uso terapêutico dos inibidores das *Janus Associated Kinases* (JAKs) em pacientes com COVID-19 ou como estratégia profilática.

JUSTIFICATIVA

A identificação de alternativas terapêuticas eficazes para a COVID-19, capazes de melhorar a evolução clínica e reduzir as taxas de internação, de necessidade de ventilação mecânica e de mortalidade, são essenciais para o manejo da pandemia associada ao vírus SARS-CoV-2. No momento, algumas alternativas têm sido o foco de investigação, como a utilização da hidroxicloroquina, inibidores de interleucina 6 e a utilização de plasma de pessoas previamente infectadas com o vírus¹⁻³.

Os inibidores das *Janus Associated Kinases* (JAKs) têm sido destacados com uma possível alternativa terapêutica para a COVID-19. Esta suposição se baseia nos mecanismos de ação desta classe terapêutica, com inibição da proteína quinase 1 associada a AP-2 e da proteína quinase associada a ciclina G. Postula-se que inibição destas proteínas quinases acarretaria, em última instância, na redução de endocitose do vírus⁴.

Apesar de representar uma alternativa plausível, em termos de seus mecanismos de ação, evidências advindas de ensaios clínicos são indispensáveis para a determinação dos benefícios e riscos associados ao tratamento com inibidores das JAKs em pacientes com COVID-19. Desta forma, a fim de informar cientificamente, e de modo imparcial, a tomada de decisão em saúde, foi desenvolvida uma revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*) para mapear e avaliar criticamente as melhores evidências existentes sobre a utilização dos inibidores das JAKs para COVID-19.



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso dos inibidores das JAKs para o tratamento ou profilaxia de COVID-19.

Pergunta estruturada (acrônimo PICOS):

- P (população): participantes com quadro de COVID-19, com confirmação laboratorial, independentemente da gravidade do quadro ou do tempo de evolução, e/ou populações sob risco epidemiológico de contrair infecção por SARS-CoV-2.
- I (intervenção): inibidores das JAKs;
- C (comparador): placebo, melhor tratamento de suporte ou qualquer tipo de comparador ativo;
- O (*outcomes* ou desfechos): mortalidade; eventos adversos graves; tempo até a melhora clínica; tempo até desmame do ventilador; tempo de internação hospitalar; carga viral; eventos adversos leves.
- S (*study design* ou desenho do estudo): ensaios clínicos randomizados e não randomizados; estudos observacionais com braço comparador concorrente, estudos clínicos fase 1 ou fase 2 com ou sem braço comparador.

MÉTODOS

Desenho e local

Esta foi uma revisão rápida desenvolvida no Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL) com colaboração do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (NATS-HAOC) e do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Moínhos de Vento (NATS-HMV).

Critérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participante

Pacientes (adultos e crianças) com suspeita ou diagnóstico confirmado de infecção por COVID-19 e/ou população sob risco epidemiológico de contrair infecção por SARS-CoV-2.

(b) Tipos de intervenção

Qualquer fármaco da classe de inibidores das JAKs, tais como ruxolitinibe e tofacitinibe, em monoterapia ou em associação com outras intervenções, independentemente da posologia utilizada.

(c) Tipos de comparadores

Placebo, melhor cuidado de suporte ou outros comparadores ativos.

(d) Tipos de estudos

Tendo em conta o número limitado de estudos que possa ter sido publicado até o momento e que o objetivo desta revisão é mapear o conhecimento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, seguindo a hierarquia das evidências e considerando a qualidade metodológica dos estudos primários identificados: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos *quasi* randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos coorte, estudos caso-controle, estudos de coorte único experimental (fase 1 ou 2).

Desfechos

Foram considerados nesta revisão rápida quaisquer desfechos clínicos e laboratoriais, conforme relatados pelos estudos incluídos. Os autores planejaram a priorização dos desfechos, de acordo com a descrição abaixo apresentada:

Desfechos primários

- Mortalidade
- Eventos adversos graves

Desfechos secundários

- Tempo até a melhora clínica



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

- Tempo até desmame do ventilador
- Tempo de internação hospitalar
- Eventos adversos leves

Desfechos terciários:

- Carga viral

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foram realizadas buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed);
- Embase (via Elsevier);
- Base específica da *World Health Organization* (WHO) para a COVID-19 (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov>);
- Cochrane COVID-19 Study Register <https://covid-19.cochrane.org/>

Foram realizadas buscas eletrônicas nas seguintes bases consideradas de literatura cinzenta:

- Opengrey (<https://opengrey.eu>)
- medRxiv (<https://www.medrxiv.org/>)

Foram realizadas buscas eletrônicas nas seguintes bases de registros de ensaios clínicos:

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)

A base International Clinical Trials Register Platform (ICTRP), World Health Organization (WHO), não foi pesquisada, por estar indisponível na data da busca.

Foi realizada busca adicional de validação no Google Scholar e no Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>).



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **Anexo 1**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram realizadas em 08 de abril e atualizadas em 24 de abril de 2020.

Busca manual

Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes.

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores, de forma independente e as divergências foram resolvidas por consenso.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra destes estudos para a confirmação da elegibilidade.

O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>)⁵.

Avaliação crítica dos estudos incluídos

Para a avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos, planejou-se utilizar ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como abaixo descrito:

- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane⁶
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi* randomizado: ROBINS-I⁷
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I⁸ ou Newcastle-Ottawa⁹



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

- Estudos clínicos fase 1 ou fase 2 sem grupo comparador direto: ferramenta da série de casos do Instituto Joanna Briggs¹⁰.

Apresentação dos resultados

As características dos estudos em andamento, identificados pelas buscas, foram apresentadas narrativamente, sendo as suas principais características apresentadas em uma tabela.

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas, planejou-se utilizar a abordagem GRADE, com apresentação de uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos por meio da plataforma GRADEpro GDT¹¹.

RESULTADOS

Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 468 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 23 referências duplicadas (referências idênticas) e 433 referências que não estavam de acordo com a pergunta PICOS após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A leitura do texto completo das 12 referências selecionadas confirmou a elegibilidade de nove estudos, com exclusão de três estudos (segunda etapa). A lista de estudos excluídos e as razões para exclusão estão apresentados no **Anexo 2**. O fluxograma do processo de seleção está apresentado na **Figura 1**.

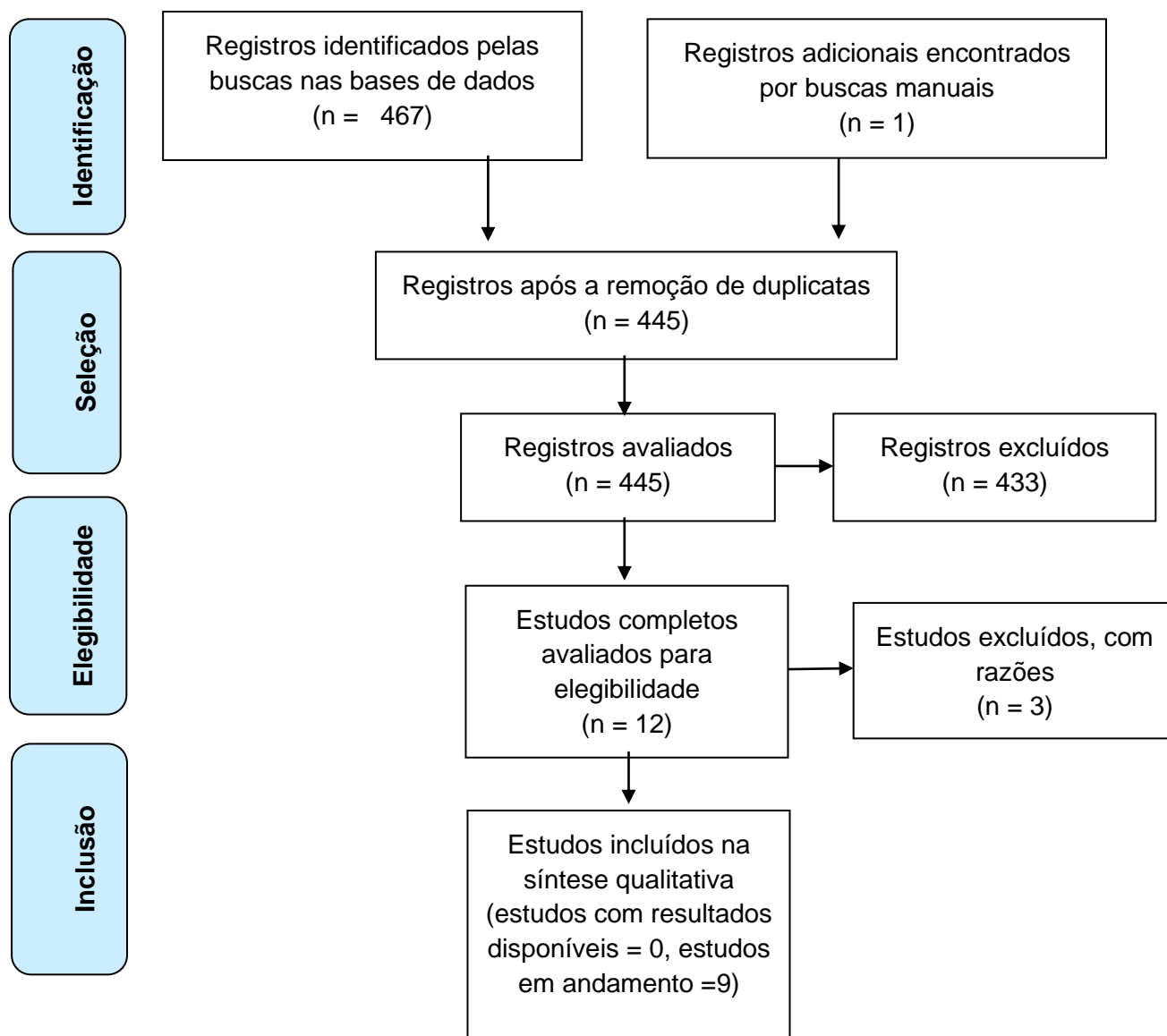


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos

As buscas realizadas não identificaram nenhum estudo clínico com dados disponíveis no momento. Foram identificados nove estudos clínicos em andamento, para a investigação dos efeitos de quatro moléculas da classe dos inibidores das JAKs (ruxolitinibe, jakotinibe, baricitinibe e do tofacitinibe) sobre:

(i) desfechos clínicos, como mortalidade, melhora clínica, qualidade de vida, eventos adversos;



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

(ii) desfechos laboratoriais, como carga viral e função pulmonar, nível de proteína C reativa e dímero D; e

(iii) desfechos relacionados à utilização de recursos em saúde, como tempo de internação hospitalar.

Em dois estudos, a intervenção de interesse envolve a associação entre os inibidores das JAKs e outros tratamentos (uso de células tronco e ritonavir). Braços comparadores serão empregados em apenas dois estudos, envolvendo cuidado de suporte em um estudo e hidroxicloroquina e/ou antivirais. Considerados conjuntamente, estes estudos incluirão 507 participantes. As datas de conclusão destes estudos estão previstas entre 30/04/2020 e 31/01/2021.

A **Tabela 1** apresenta os principais aspectos metodológicos dos nove estudos clínicos em andamento incluídos nesta revisão.



SÍRIO-LIBANÊS

OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃOHOSPITAL
MOINHOS DE VENTO**Tabela 1** Características e detalhes metodológicos dos estudos clínicos em andamento.

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
ChiCTR2000029580	Recrutando	31 janeiro 2020 / 31 dezembro 2020	ECR	Idade: 18 a 75 anos Diagnóstico clínico OU laboratorial (PCR ou imunoglobulinas) de COVID-19, em estado grave ou crítico. (n = 70)	Ruxolitinibe + células tronco mesenquimais	Tratamento convencional	Melhora clínica Taxa de cura Qualidade de vida Função pulmonar Carga viral	Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology
ChiCTR2000030170	Recrutando	15 fevereiro 2020 / 31 julho 2020	Estudo clínico de braço único	Idade:50 a 100 anos Diagnóstico laboratorial (PCR) de COVID-19, com pneumonia grave ou com exacerbação aguda da pneumonia (n = 16)	Tratamento convencional + cloridrato de jakotinibe	---	Tempo para a melhora clínica Tempo para a cura	Shanghai Public Health Clinical Center
NCT04320277	Recrutando	16 março 2020 / 30 abril 2020	Estudo comparativo não paralelo	Idade:18 a 85 anos Diagnóstico confirmado de COVID-19, com quadro leve a moderado (n = 60)	Baricitinibe + ritonavir	Antiviral e/ou hidroxicloroquina	Frequência de internação em unidade de terapia intensiva Frequência de remissão Carga viral (PCR) e imunoglobulinas Eventos adversos (após 2 semanas)	Hospital of Prato
NCT04331665	Não recrutando ainda	16 abril 2020 / 31 janeiro 2021	Estudo clínico de braço único	Idade:12 anos ou mais Diagnóstico confirmado de pneumonia por COVID-19, com necessidade de oxigênio suplementar para manter saturação O ₂ > 93%. (n = 64)	Ruxolitinibe	---	Frequência de participantes que evoluíram para quadro crítico (necessidade de ventilação mecânica e / ou FiO ₂ ≥ 60%) (6 meses) Mortalidade por todas as causas (9 meses) Tempo de internação hospitalar (9 meses) Frequência de infecção secundária (9 meses)	University Health Network, Toronto
NCT04334044	Não recrutando ainda	1º abril 2020 / 1º junho 2020	Estudo clínico de braço único	Idade:18 anos ou mais Diagnóstico confirmado de pneumonia por COVID-19. (n = 20)	Ruxolitinibe	---	Frequência de pacientes recuperados da pneumonia (2 semanas) Frequência de participantes que progrediram para ventilação mecânica (2	Grupo Cooperativo de Hemopatias Malignas



SÍRIO-LIBANÊS

OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃOHOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

							semanas) Tempo de internação hospitalar (2 semanas) PCR, ferritina, dímero D (2 semanas) Sobrevida global (4 semanas) Eventos adversos (4 semanas)	
NCT04332042	Não recrutando ainda	10 abril 2020 / 10 julho 2020	Estudo clínico de braço único	Idade:18 a 65 anos Diagnóstico confirmado de pneumonia por COVID-19, com internação há menos de 24 horas. (n = 50)	Tofacitinibe	---	Frequência de participantes que progrediram para ventilação mecânica (2 semanas) Frequência de internação em unidade de terapia intensiva (2 semanas) Mortalidade (4 semanas) Eventos adversos (4 semanas)	Università Politecnica delle Marche
NCT04338958	Não recrutando ainda	1º maio 2020 / 31 agosto 2021	Estudo clínico de braço único	Idade:18 anos ou mais Diagnóstico confirmado de pneumonia por COVID-19, com internação há menos de 24 horas. (n =200)	Ruxolitinibe	---	Taxa de reversão do estado de hiperinflamação Tempo de hospitalização Necessidade de ventilação mecânica Tempo de oxigenoterapia suplementar Eventos adversos	Andreas Hochhaus, Principal Investigator, University of Jena
NCT04359290	Não recrutando ainda	Maior 2020/ novembro 2020	Estudo clínico de braço único	Idade:18 anos ou mais Diagnóstico confirmado de pneumonia por COVID-19 em estado grave (n=15)	Ruxolitinibe	---	Sobrevida global Tempo de suporte ventilatório Tempo internação em unidade de terapia intensiva Redução de citocinas (IL-6, CRP, ferritina) Eventos adversos	Philipps University Marburg Medical Center
NCT04358614	Completo	16 março 2020/ 07 abril 2020	Estudo comparativo não randomizado crossover	Idade:18 a 85 anos Diagnóstico confirmado de pneumonia por COVID-19, moderada com presença de pelo menos 3 sintomas (n=12)	Baricitinibe + ritonavir/lopinavir	Tratamento convencional	Eventos adversos Número de melhora clínica e parâmetros respiratórios Frequência internação em unidade de terapia intensiva Frequência de remissão	Fabrizio Cantini



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

DISCUSSÃO

O papel potencial dos inibidores das JAKs como estratégia terapêutica da COVID-19 tem sido ressaltado, como resultado de estudos de modelagem molecular e de sequenciamento genético do vírus e pela suposição que o vírus SARS-CoV-2 entre nas células por meio de endocitose mediada por receptores, em um processo regulado por proteínas quinases. A inibição destas proteínas quinases por sua vez, poderia interromper a endocitose do vírus nas células e o acúmulo de partículas virais no compartimento intracelular¹².

Os inibidores das JAKs apresentam ação anti-inflamatória, evidenciada por estudos *in vitro*, o que pode justificar a eficácia desta classe terapêuticas em doenças autoimunes, tais como a artrite reumatoide¹³. Postula-se que um subgrupo de pacientes com manifestações graves apresente um estado hiperinflamatório, com aumento de liberação de citocinas. A utilização de inibidores das JAKs nestes pacientes poderia trazer, portanto, benefícios clínicos, considerando sua ação anti-inflamatória¹⁴.

Por outro lado, o baricitinibe, um inibidor das JAKs, pode se associar à linfocitopenia, neutropenia e reativação viral, o que poderia levar a um agravamento do quadro da COVID-19 e aumentar o risco de coinfeções. Estes fatores poderiam aumentar os riscos associados ao tratamento com inibidores das JAKs⁴.

A presente revisão sistemática rápida não identificou estudos com resultados disponíveis que possam corroborar ou refutar a hipótese de que os inibidores das JAKs possam ser eficazes e seguros no tratamento da COVID-19. Até que os resultados dos estudos clínicos em andamento sejam apresentados, não se pode recomendar a utilização dos inibidores das JAKs como prática assistencial.



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática rápida identificou nove estudos clínicos em andamento (com dados indisponíveis) que se propõem a avaliar os efeitos dos inibidores da JAKs para infecção por COVID-19. Até que os resultados destes estudos estejam disponíveis, a eficácia e a segurança desta classe de medicamentos para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas incertas.

REFERÊNCIAS

1. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020:3-7. doi:10.1016/j.jcrc.2020.03.005
2. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun*. 2020;6(April):102452. doi:10.1016/j.jaut.2020.102452
3. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020:1-7. doi:10.1073/pnas.2004168117
4. Praveen D, Chowdary PR, Aanandhi MV. Baricitinib - a Januase Kinase Inhibitor - Not an Ideal Option for Management of Covid 19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105967. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105967
5. Ouzzani et al. M. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.
6. Higgins J, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0. www.training.cochrane.org/handbook. Published 2019. Accessed March 19, 2020.



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

7. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
8. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, et al. The Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) assessment tool ROBINS-I tool (Stage I): At protocol stage ROBINS-I tool (Stage II): For each study Specify a target randomized trial specific to the study. *BMJ*. 2016;355:i4919.
9. Wells GA, Shea B, O’Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. doi:10.2307/632432
10. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews. . Checklist for Case Series. https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Series2017_0.pdf. Accessed April 13, 2020.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-926. doi:10.18597/rcog.371
12. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-e31. doi:10.1016/S0140-6736(20)30304-4
13. Tanaka Y. Recent progress and perspective in JAK inhibitors for rheumatoid arthritis: From bench to bedside. *J Biochem*. 2015;158(3):173-179. doi:10.1093/jb/mvv069
14. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0

**Anexo 1. Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas, 28/04/2020**

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
MEDLINE (via PubMed)	<p>#1 "COVID-19" [Supplementary Concept] OR (2019 novel coronavirus disease) OR (COVID19) OR (COVID-19 pandemic) OR (COVID-19 virus infection) OR (coronavirus disease-19) OR (2019 novel coronavirus infection) OR (2019-nCoV infection) OR (coronavirus disease 2019) OR (2019-nCoV disease) OR (COVID-19 virus disease) OR (COVID-19) OR (COVID 19) OR "Covid-19 treatment protocols" [Supplementary Concept] OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan seafood market pneumonia vírus" OR "SARS-CoV-2" OR "SARS2" OR "2019-nCoV"</p> <p># 2 "Protein Kinase Inhibitors" [Pharmacological Action] OR (Protein Kinase Inhibitors) OR (multikinase inhibitors) OR (Janus Associated Kinase) OR (tyrosine kinases) OR "INCB018424" [Supplementary Concept] OR INCB-018424 OR INCA24 OR ruxolitinib OR Jakafi OR "tofacitinib" [Supplementary Concept] OR (tasocitinib) OR (tofacitinib citrate) OR (Xeljanz) OR (CP 690,550) OR (CP690550) OR (CP-690550) OR (CP 690550) OR (CP-690,550) OR (JAK inhibitors) OR Jakavi OR Oclacitinib OR Apoquel OR Oclacitinibe OR Baricitinib OR Baricitinibe OR Decernotinib OR Decernotinibe OR Filgotinib OR Filgotinibe OR Fedratinib OR Fedratinibe OR Momelotinib OR Momelotinibe OR Momelotinib OR Momelotinibe OR Cerdulatinib OR Cerdulatinibe OR Ganetespib OR Ganetespibe OR "AZD1480"</p> <p>3 #1 AND #2</p>	16
Embase	<p>#1 'coronavirinae' OR 'coronavirinae'/exp OR coronavirinae OR 'corona virus'/exp OR 'corona virus' OR 'coronavirus'/exp OR coronavirus OR 'covid-19' OR covid OR 'sars-cov-2' OR coronaviruses OR deltacoronavirus OR deltacoronaviruses OR 'munia coronavirus hku13' OR 'coronavirus hku15' OR 'coronavirus, rabbit' OR 'rabbit coronavirus' OR 'coronaviruses, rabbit' OR 'rabbit coronaviruses' OR 'bulbul coronavirus hku11' OR 'thrush coronavirus hku12'</p> <p>#2 'protein kinase inhibitor'/exp OR 'protein kinase inhibitors'/exp OR 'multikinase inhibitors' OR 'janus associated kinase' OR 'tyrosine kinases' OR 'incb018424'/exp OR (('ruxolitinib'/exp OR 'jakafi'/exp OR 'tofacitinib'/exp OR 'tasocitinib'/exp OR ('tofacitinib'/exp AND 'citrate'/exp) OR 'xeljanz'/exp OR ('cp'/exp AND 690,550) OR 'cp690550'/exp OR 'cp 690550'/exp OR ('cp'/exp AND 690550) OR 'cp 690,550'/exp OR (jak AND 'inhibitors'/exp) OR 'jakavi'/exp OR 'oclacitinib'/exp OR 'apoquel'/exp OR oclacitinibe OR 'baricitinib'/exp) AND 'baricitinibe' OR 'decernotinib'/exp OR decernotinibe OR 'filgotinib'/exp OR filgotinibe OR 'fedratinib'/exp OR fedratinibe OR 'momelotinib'/exp OR momelotinibe OR 'cerdulatinib'/exp OR cerdulatinibe OR 'ganetespib'/exp OR ganetespibe OR 'azd1480'/exp</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	120
Cochrane COVID-19 Study Register	<p>Ruxolitinib Tofacitinib Oclacitinib Baricitinib Decernotinib Filgotinib Momelotinib Ganetespib Protein Kinase Inhibitors JAK</p>	192



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

WHO (base específica para COVID 19)	Ruxolitinib Tofacitinib Oclacitinib Baricitinib Decernotinib Filgotinib Momelotinib Ganetespib Protein Kinase Inhibitors JAK	0
Opengrey	#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)	75
MedRXiv e bioRxiv	Ruxolitinib OR Tofacitinib OR Oclacitinib OR Baricitinib OR Decernotinib OR Filgotinib OR Momelotinib OR Ganetespib OR JAK inhibitor	38
ClinicalTrials	#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "SARS-CoV-2" OR "SARS2" OR "2019-nCoV" # 2 (Protein Kinase Inhibitors) OR (multikinase inhibitors) OR (Janus Associated Kinase) OR (tyrosine kinases) OR INCA24 OR ruxolitinib OR Jakafi OR (tasocitinib) OR (tofacitinib citrate) OR (Xeljanz) OR (CP690550) OR (CP 690550) OR (JAK inhibitors) OR Jakavi OR Oclacitinib OR Apoquel OR Oclacitinibe OR Baricitinib OR Bariticinibe OR Decernotinib OR Decernotinibe OR Filgotinib OR Filgotinibe OR Fedratinib OR Fedratinibe OR Momelotinib OR Momelotinibe OR Momelotinib OR Momelotinibe OR Cerdulatinib OR Cerdulatinibe OR Ganetespib OR Ganetespibe #3 #1 AND #2	26
WHO-ICTRP*	Base não disponível em 28/04/2020	

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online; WHO: World Health Organization; WHO-ICTRP: International Health Organization - International Clinical Trials Register Platform



SÍRIO-LIBANÊS



OSWALDO CRUZ
INOVACÃO, PESQUISA E EDUCAÇÃO



HOSPITAL
MOINHOS DE VENTO

Anexo 2. Estudos excluídos e razões para exclusão

	Estudo (referência)	Razão para exclusão
1	<p>Dong W, Xie W; Liu Y, et al. Receptor tyrosine kinase inhibitors block proliferation of TGEV mainly through p38 mitogen-activated protein kinase pathways. <i>Antiviral Res.</i> - Volume 173, Issue 0, pp. - published 2020-01-01. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104651. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354219302347?via%3Dihub. [Acessado em 13 de abril de 2020].</p>	Estudo pré-clínico
2	<p>Praveen D, Chowdary PR, Aanandhi MV. Baracitinib - a januase kinase inhibitor - not an ideal option for management of COVID-19. <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2020 Apr 4:105967. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105967. [Epub ahead of print].</p>	Carta, comentário
3	<p>Wu D, Yang XO, TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib, <i>Journal of Microbiology, Immunology and Infection</i>, https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005.</p>	Estudo pré-clínico