

INTERFERON PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO DE COVID-19. Revisão sistemática rápida.

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

Autores:

- Flávia Cordeiro Medeiros – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Lays Pires Marra – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Verônica Colpani – Pesquisadora, NATS-HMV
- Cinara Stein – Pesquisadora, NATS-HMV
- Cássia Garcia Moraes Pagano – Pesquisadora, HMV
- Débora Dalmas Gräf – Analista de dados epidemiológicos, HMV
- Maicon Falavigna – Consultor técnico, NATS-HMV
- Ângela Maria Bagattini – Pesquisadora, NATS-HSL
- Daniela Vianna Pachito - Pesquisadora, NATS-HSL
- Rachel Riera – Coordenadora, NATS-HSL
- Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador, UATS-HAOC

Citar como: Medeiros FC, Matuoka JY, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Colpani V, Stein C, Pagano CGM, Gräf DD, Falavigna M, Bagattini AM, Pachito DV, Riera R, Oliveira Jr HA. Interferon para profilaxia e tratamento de Covid-19. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/08/14/interferon-para-profilaxia-e-tratamento-de-covid-19-revisao-sistemica-rapida/>. 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 as três instituições de origem por proporcionarem esta atividade colaborativa para fortalecimento do SUS, por meio do PROADI-SUS.

São Paulo, 14 de agosto de 2020.

RESUMO

Contexto: A pandemia da Covid-19 tem causado um grande impacto na saúde e na economia a nível global. Até o presente momento, não existem tratamentos específicos para a doença, no entanto os medicamentos antivirais, incluindo os interferons (IFNs), estão em investigação. **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre os efeitos profiláticos e terapêuticos dos IFNs para infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19). **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*), com busca realizada em 22 de julho de 2020, em diferentes bases de dados e na literatura cinzenta. **Resultados:** A partir de 3.010 referências identificadas na literatura, um total de 26 estudos foram incluídos. Destes, 18 estudos são protocolos de pesquisa em andamento. Outros oito estudos com resultados são: dois ensaios clínicos randomizados, um estudo de intervenção não randomizado, dois coortes retrospectivos e três séries de casos. Todos os estudos incluídos avaliaram os efeitos terapêuticos de IFNs do tipo I (alfa ou beta). Apenas uma série de casos avaliou profilaxia de IFN para Covid-19, mostrando que ao longo de 28 dias nenhum dos 1.944 profissionais da saúde saudáveis apresentaram teste positivo para SARS-Cov-2 ou sintomas da doença, após receberem cuidados profiláticos com IFN. No entanto, este estudo tem alto risco de viés e qualidade da evidência muito baixa. Já para o tratamento de pacientes com Covid-19 o IFN, quando associado à ribavirina e ao cuidado padrão, foi superior ao cuidado padrão nos desfechos: melhora clínica, tempo de internação hospitalar e tempo para negatividade da carga viral. Quando o IFN foi associado ao cuidado padrão, foi superior ao cuidado padrão para os desfechos mortalidade e percentual de alta hospitalar. Outros desfechos, como por exemplo melhora clínica, tempo de internação hospitalar, admissão em UTI ou necessidade de ventilação mecânica invasiva, não mostraram diferença entre os grupos. Por fim, o IFN do tipo I foi superior ao umifenovir no tempo para negatividade da carga viral. A avaliação de segurança mostrou que apesar de os estudos apresentarem eventos adversos, nenhum evento adverso grave foi relatado e em nenhum estudo houve descontinuidade do tratamento por este motivo. O risco de viés destes estudos foi considerado de moderado a alto e a certeza na evidência variou de muito baixa a baixa entre os desfechos. **Conclusão:** Até o momento, a eficácia e a segurança profilática e terapêutica de IFN do tipo I para infecção por SARS-CoV-2 são frágeis e incipientes, portanto, consideradas limitadas. Espera-se que os resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento possam reduzir esta incerteza para orientar a tomada de decisão.

Palavras-chave: Covid-19; SARS-CoV-2; Coronavírus; antivirais, interferons.

CONTEXTO

A pandemia do novo coronavírus 2019 (Covid-19) emergiu como uma grande ameaça global. O vírus nomeado SARS-CoV-2 é o causador da doença e, devido a rápida disseminação viral, a Covid-19 dominou os sistemas de saúde pública em todo o mundo. Consequentemente, gerou impacto na saúde global, assim como, um grande impacto socioeconômico (1). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), até o presente momento, não existem evidências que embasem o uso de um tratamento medicamentoso específico para o manejo da Covid-19 (2).

A identificação urgente de possíveis estratégias de tratamento é uma prioridade de pesquisa. Por este motivo, os medicamentos já aprovados e seguros para o tratamento de outras doenças podem oferecer uma rápida opção terapêutica de teste para pacientes com Covid-19. Sendo assim, fármacos com mecanismos antivirais têm sido testados na literatura para a prevenção e tratamento da Covid-19, como por exemplo, o uso de interferons (IFNs) (3).

Interferon é o nome que foi dado a uma substância antiviral produzida pelas células de muitos vertebrados em resposta à infecção por vírus. Desde a descoberta dos IFNs, houve um progresso considerável na descrição da natureza das citocinas, dos componentes de sinalização que direcionam a resposta celular e suas atividades antivirais (4,5). Há variados subtipos de IFNs, que são agrupados em três classes principais (tipos I, II e III). Essa classificação ocorre de acordo com o complexo receptor pelo qual sinalizam (6).

Os IFNs do tipo I envolvem o complexo IFNAR (receptor de IFN α). Em humanos, há 13 subtipos de IFNs do tipo I: IFN α , IFN β , IFN κ , IFN ϵ , IFN ω , IFN τ e IFN δ , sendo o IFN alfa e o IFN beta, os mais estudados. A função dos IFNs do tipo I corresponde a atividades antivirais de amplo espectro contra vírus RNA, que atuam induzindo a própria célula infectada e células próximas a produzirem proteínas que impedem a replicação do vírus. Clinicamente, os IFNs do tipo I já foram aprovados para uso no tratamento de certos tipos de câncer, distúrbios autoimunes e infecções virais (hepatite B e hepatite C) (8,9).

A classe de IFN do tipo II, também conhecido como interferon imune e sempre na forma de Interferon-gama, compreende o único produto do gene Interferon-gama que liga o complexo receptor Interferon-gama (IFNGR) e medeia amplas respostas imunes a patógenos que não sejam vírus. Por fim, os IFNs do tipo III, também conhecidos como interleucinas, incluem três produtos do gene IFN λ que sinalizam através de receptores que contêm IFNLR1 (receptor IFN λ 1) e IL-10R2. Até o momento, pouco se sabe sobre os IFNs do tipo III, embora sejam conhecidos por regularem a resposta antiviral e tenham sido propostos como os IFNs ancestrais do tipo I (7).

JUSTIFICATIVA

Atualmente, têm se investigado o papel dos IFNs no combate ao SARS-Cov-2. Dois estudos in vitro mostraram que o SARS-CoV-2 é sensível ao tratamento com interferon do tipo I (IFN- α e IFN- β), assim como no interferon do tipo III (IFN-lambda) em células cultivadas, inferindo que a terapia com IFN pode reduzir a carga viral e prevenir danos maciços nos tecidos pulmonares dos pacientes de Covid-19 (10,11). É possível que o mecanismo de ação dos interferons no corpo humano seja capaz de montar a resposta imune inata mediada pelo fármaco na infecção por SARS-CoV-2. Se isso acontecer, pode ajudar a limitar a infecção e agravamento dos sintomas, em um estágio inicial da doença. Numa fase posterior, a resposta imune adaptativa (anticorpo, etc.) pode eventualmente ajudar os pacientes a se recuperarem da Covid-19 (10).

As diretrizes da Comissão Nacional de Saúde da República Popular da China para o tratamento de Covid-19 propõem o tratamento com IFN α juntamente com os medicamentos antivirais lopinavir e ritonavir (12). Além disso, existem ensaios clínicos envolvendo IFNs como tratamento da Covid-19, principalmente na combinação com outros fármacos, como por exemplo a ribavirina (13). Portanto, é importante sintetizar dados clínicos sobre IFNs em monoterapia ou associado a outros medicamentos para profilaxia e tratamento de Covid-19.

OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança profilática e terapêutica dos interferons no manejo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19).

PERGUNTA ESTRUTURADA (acrônimo PICOS)

1- Interferon é seguro e eficaz para prevenir infecção por SARS-Cov-2?

P (população): participantes saudáveis

E (exposição): interferons, qualquer tipo, dose ou esquema de administração

C (comparador): placebo, tratamento usual ou qualquer tipo de comparador ativo

O (*outcomes* ou desfechos): desfechos de eficácia e segurança (relacionados a seguir)

S (studies, estudos): ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos de coorte e séries de caso

2- Interferon é seguro e eficaz para o tratamento de pacientes com Covid-19?

P (população): participantes com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19)

I (intervenção): interferons, qualquer tipo, dose ou esquema de administração

C (comparador): placebo, tratamento usual ou qualquer tipo de comparador ativo

O (*outcomes* ou desfechos): desfechos de eficácia e segurança (detalhados adiante)

S (studies, estudos): ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos de coorte e séries de caso

MÉTODOS

Desenho e local

O presente estudo é uma revisão sistemática rápida (14,15) desenvolvida na Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC), em colaboração com o Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV) e o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

Critérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participantes

PECO 1: Indivíduos saudáveis (adultos e crianças) com capacidade de exposição;

PICO 2: Pacientes (adultos e crianças) com diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19), independente da gravidade.

(b) Tipos de intervenção

Qualquer subtipo de interferon (tipo I, II ou III) em monoterapia ou em associação com outros fármacos, independentemente da posologia utilizada ou da forma de administração.

(c) 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 identificados: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos de coorte, estudos caso-controle e séries de casos.

Desfechos

Foram considerados nesta revisão rápida quaisquer desfechos clínicos e laboratoriais, conforme relatados pelos estudos incluídos e priorizando os seguintes:

PECO 1 (profilaxia):

Primários

- Incidência de Covid-19;
- Eventos adversos;
- Mortalidade.

Secundários

- Tempo para infecção;
- Severidade dos sintomas;
- Internação em unidade de terapia intensiva (UTI);
- Necessidade de ventilação mecânica invasiva.

PICO 2 (tratamento):

Primários

- Mortalidade;
- Eventos adversos;
- Melhora clínica.

Secundários

- Tempo de internação hospitalar;

- Alta hospitalar;
- Internação em unidade de terapia intensiva (UTI);
- Necessidade de ventilação mecânica invasiva;
- Tempo para redução de carga viral.

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Elsevier);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de literatura cinzenta:

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

Foi realizada busca eletrônica na seguinte base de registros de ensaios clínicos:

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

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

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **Apêndice 1**. Não foram utilizadas restrições de data, *status* (resumo ou texto completo) da publicação. O idioma foi restrito, incluídos apenas os estudos em português, inglês ou espanhol. Todas as buscas foram realizadas em 22 de julho 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 avaliadores independentes, e todas as dúvidas 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 e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade. O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) (16).

Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como abaixo apresentado:

- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane (17,18);
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I (19);
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I (19);
- Estudos clínicos fase 1 ou fase 2 sem grupo comparador direto: ferramenta de avaliação crítica de série de casos do Instituto Joanna Briggs (20).

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados de forma narrativa. Para estudos que apresentaram dados sociodemográficos e clínicos individuais de pacientes, foi realizado cálculo das médias e desvios-padrões (DP) para facilitar a visualização. Os dados dos desfechos avaliados foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p), quando disponíveis.

Quando possível, realizou-se meta-análise dos resultados, de acordo com a disponibilidade de resultados dos desfechos de interesse supracitados. Para desfechos dicotômicos, utilizou-

se o método de Mantel-Haenszel de efeitos fixos em caso de heterogeneidade pouco significativa ($I^2 < 30\%$) e de efeitos aleatórios em caso de heterogeneidade $\geq 30\%$.

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida, foi utilizada a abordagem GRADE (23) e construída uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos por meio da plataforma GRADEpro GDT.

RESULTADOS

Resultados das buscas

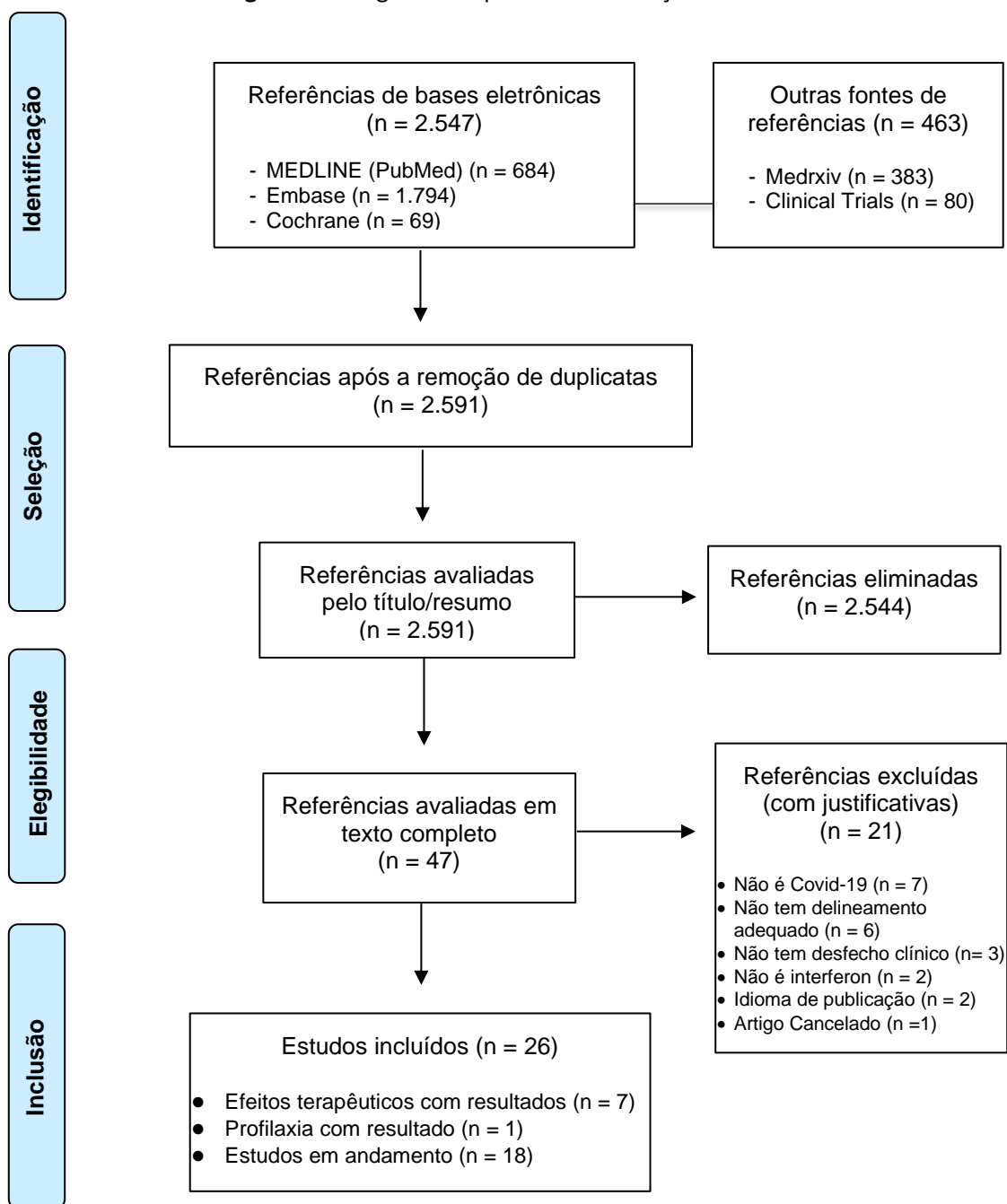
As estratégias de busca recuperaram 3.010 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 419 referências duplicadas (referências idênticas) e 2.544 referências que não estavam de acordo com a pergunta PICO após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A lista de motivos para exclusão dos estudos após leitura de texto completo se encontra no **APÊNDICE 2**.

A leitura do texto completo de 47 referências selecionadas confirmou a elegibilidade de 26 estudos (segunda etapa). Dentre os 26 estudos elegíveis, apenas 8 tinham resultados, sendo três publicados de forma *preprint* (24–26). Vale ressaltar que apenas uma série de casos foi incluída para avaliar a profilaxia de interferon para Covid-19 (24), todos os outros estudos avaliaram a eficácia e segurança do fármaco no tratamento de Covid-19. Os seguintes delineamentos de estudos foram incluídos:

- Dois ensaios clínicos randomizados (27,28)
- Um estudo não randomizado (26)
- Dois estudos de coorte retrospectivos (25,29)
- Três séries de casos (24,30,31)
- 18 registros de pesquisa (**APÊNDICE 3**)

O fluxograma do processo de seleção está na **Figura 1**.

Figura 1 Fluxograma do processo de seleção de estudos



Resultados dos estudos incluídos

Um total de oito estudos com resultados foram incluídos, sendo um estudo para avaliar a profilaxia de interferon, envolvendo 2.944 profissionais da saúde saudáveis (24) e os outros sete estudos que avaliaram o efeito terapêutico do fármaco, envolvendo 1.450 pacientes, no total (25–31).

Resultados de profilaxia

Até o presente momento, a eficácia e segurança do interferon para prevenção de Covid-19 (profilaxia) foi avaliada por uma série de casos. Nesse estudo, equipes médicas em Hubei, na China, foram tratadas com profilaxia de interferon (24). Essas equipes poderiam estar na linha de frente (classificados como profissionais de alto risco), ou poderiam atuar no cuidado de pacientes não Covid-19 (classificados como profissionais de baixo risco). Para o tratamento profilático, foi utilizado um protocolo com gotas nasais de interferon- α 1b, administrados de 2-3 gotas / quatro vezes ao dia/ durante 28 dias para profissionais de baixo risco. Aos profissionais de alto risco, além do protocolo com gotas nasais, foi associada a timosina-a-1 injetada por via subcutânea na dose de 1,6 mg, uma vez por semana/ durante 28 dias. Ao longo de 28 dias de tratamento e avaliação, nenhum indivíduo, dos 2.944 envolvidos, tanto classificado como baixo ou alto risco, apresentou teste positivo para SARS-Cov-2 ou sintomas de Covid-19. Nenhum evento adverso grave foi observado durante o período do estudo. Alguns eventos adversos como por exemplo, irritação local leve de queimação e coceira foram relatados. Outros eventos adversos, como por exemplo as reações alérgicas como erupção cutânea, náusea, angústia respiratória, palpitações e rubor foram raramente relatados. Foi possível controlar todos os eventos adversos sem parar a medicação. O **Quadro 1** apresenta detalhes metodológicos e principais resultados da profilaxia por interferon. Um protocolo de pesquisa está em andamento, conforme o **Apêndice 3**, para avaliar profilaxia de interferon para Covid-19. Trata-se de um ECR fase 2 que está avaliando o efeito da Injeção subcutânea de Peginterferon lambda alfa-1a para profilaxia comparado a placebo em indivíduos saudáveis. Os resultados primários estão previstos para dezembro de 2020 (NCT04344600).

Quadro 1 Aspectos metodológicos e principais resultados dos estudos incluídos para avaliar eficácia e segurança profilática do interferon.

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Principais Resultados	Financiamento
Meng, Z. et al., 2020 (24)	Série de casos *Estudo Preprint	<ul style="list-style-type: none"> Equipe médica (médicos e enfermeiras saudáveis) de um hospital em Hubei, China, a partir de 21 de janeiro a 23 de fevereiro de 2020. (n = 2.944) <p>Características da amostra</p> <ul style="list-style-type: none"> Idade [anos, média] Médicos baixo risco: 37,4; Enfermeiros baixo risco: 33,6; Médicos alto risco: 35,2; Enfermeiros alto risco: 32,2 Sexo M [n(%)] Médicos baixo risco: 659 (66,1); Enfermeiros baixo risco: 84 (5,9); Médicos alto risco: 100 (82,0); Enfermeiros alto risco: 41 (10,1). Risco de exposição ao vírus [n(%)] - Baixo risco: médicos e enfermeiros que trabalhavam em ambiente hospitalar, mas não tinham contato direto com pacientes infectados com SARS-CoV-2. n= 2.415 (82,0) - Alto risco: médicos e enfermeiros que trabalhavam em contato direto com pacientes infectados com SARS-CoV-2. n=529 (18,0). 	<ul style="list-style-type: none"> Grupo 1 - Médicos de baixo risco (n= 997). Protocolo com gotas nasais de IFN-α 1b, administrados de 2-3 gotas / quatro vezes ao dia/ durante 28 dias. Grupo 2 - Enfermeiros de baixo risco (n = 1.418). Protocolo com gotas nasais de IFN-α 1b, similarmente ao grupo 1. Grupo 3 - Médicos de alto risco (n = 122). Protocolo com gotas nasais, associado a timosina-a-1 injetada por via subcutânea na dose de 1,6 mg, uma vez por semana/ durante 28 dias. Grupo 4 - Enfermeiros de alto risco (n = 407). Protocolo com gotas nasais, associado ao protocolo de timosina-a-1 injetada por via subcutânea, similarmente ao grupo 3. Grupo 5 - Controle. O grupo controle foi retirado de outro estudo envolvendo a equipe médica de 422 instituições, que foram diagnosticados com pneumonia por Covid-19 em todo o país da China, de 1º de janeiro a 11 de fevereiro de 2020. 	<p>Desfechos primários</p> <ul style="list-style-type: none"> Incidência de Covid-19: Nenhum participante desenvolveu Covid-19 ao longo dos 28 dias de avaliação, em ambos os grupos de alto ou baixo risco. Incidência de sintomas clínicos da Covid-19: Nenhum participante desenvolveu sintomas da Covid-19 ao longo dos 28 dias, mesmo com imagem negativa para pneumonia. Eventos adversos: foram relatados sintomas semelhantes aos da gripe; irritação local leve, como queimação e coceira; já as reações alérgicas como erupção cutânea, náusea, angústia no peito, palpitações e rubor, eram raras. Foi possível controlar todos os eventos adversos sem parar a medicação. 	Não relatado

Resultados do tratamento para Covid-19

Dados sobre tratamento com interferon para Covid-19 foram identificados em sete estudos na literatura. Todos estudos incluídos avaliaram apenas os interferons do tipo I (alfa ou beta) (25–31). Até o presente momento, não há estudos clínicos com humanos que avaliaram os interferon dos tipos II ou III para o tratamento de Covid-19. O interferon alfa foi investigado em três estudos (26,29,31), sendo um com administração do fármaco via intramuscular (26) e nos outros dois estudos, o fármaco foi administrado como aerossol, utilizando nebulizador e máscara (29,31). Já o interferon beta foi administrado somente via intramuscular ou subcutânea, em quatro estudos (25,27,28,30).

Sumarizando os resultados de eficácia e segurança dos interferons do tipo I, independente se alfa ou beta, as principais comparações identificadas foram: a) Interferon+ribavirina associado a cuidado padrão vs. cuidado padrão (27); b) Interferon associado a cuidado padrão vs. cuidado padrão (25,26,28); c) Interferon vs. umifenovir (29); e d) séries de caso sem grupo comparador (30,31). Os desfechos primários (mortalidade, melhora clínica e eventos adversos) e secundários (tempo de internação, alta hospitalar, evolução para UTI ou VNI e tempo para negatividade da carga viral) de cada comparação, estão apresentados abaixo. Aspectos metodológicos e resultados primários e secundários de cada estudo estão detalhados no **Quadro 2**.

Interferon + ribavirina + cuidado padrão *versus* cuidado padrão

O ECR aberto de Hung e colaboradores (27) avaliou 127 adultos com diagnóstico positivo de Covid-19 e sintomas de leve a moderado, em seis hospitais em Hong Kong. A intervenção realizada foi uma combinação tripla de medicamentos por 14 dias, envolvendo injeções subcutânea de interferon beta-1b associada a ribavirina + lopinavir / ritonavir. A dose do interferon beta-1b variou entre zero a três injeções. Se o tratamento foi iniciado no dia 1 ou 2 do início dos sintomas, o paciente recebeu todas as três doses do fármaco; se iniciado no dia 3-4, recebeu duas doses; se iniciado no dia 5-6, recebeu uma dose. Para aqueles recrutados e tratados entre os dias 7 e 14, a injeção de interferon beta-1b foi omitida para evitar seus efeitos pró-inflamatórios. O grupo controle recebeu lopinavir / ritonavir durante 14 dias; ambos os grupos tiveram co-intervenções de cuidado padrão.

Não houve mortes em nenhum dos grupos ao longo de 30 dias após o tratamento. A melhora clínica foi mais rápida no grupo de combinação tripla comparado com o grupo de cuidado padrão, tanto usando o instrumento NEWS2 (*National early warning score 2*): HR= 3,9 (IC95%

1,7–9,2), $p < 0,0001$; quanto utilizando o instrumento SOFA (*Sequential organ failure assessment*): HR= 1,9 (IC95% 1,03–3,49), $p = 0,041$. Dados de segurança mostram que os eventos adversos relatados foram náusea, diarreia e febre, no entanto o percentual de eventos adversos foi similar entre os dois grupos.

Dados sobre os desfechos secundários mostram que o tempo mediano de internação hospitalar foi de 9 dias (IQR: 7-23) para o grupo combinação tripla e de 14,5 dias (IQR: 9,3-16) no grupo cuidado padrão, com diferença estatística a favor do grupo da intervenção combinada (HR= 2,7 [1,2–6,1], $p = 0,016$). O grupo combinação tripla também teve um tempo mediano, significativamente menor, do início do estudo ao *swab* nasofaríngeo negativo (7 dias [IQR 5-11]) do que o grupo cuidado padrão (12 dias [8-15]; HR= 4,4 (IC95% 1,9–10,2), $p = 0,001$).

Uma análise post-hoc dos subgrupos entre pacientes que iniciaram o tratamento antes ou depois de 7 dias do início dos sintomas. Entre os 76 pacientes que iniciaram o tratamento com menos de 7 dias do início dos sintomas, houve melhores resultados clínicos e virológicos no grupo de combinação do que no grupo cuidado padrão, em todas as variáveis mensuradas, exceto nas amostras de fezes. No entanto, entre os 51 pacientes que foram tratados 7 dias ou mais após o início dos sintomas, nenhuma diferença significativa entre os grupos de tratamento foi encontrada, em todos os desfechos clínicos e virológicos mensurados.

Interferon + cuidado padrão *versus* cuidado padrão

Nessa comparação foram incluídos três estudos, um ECR aberto, fase 2, envolvendo 81 pacientes hospitalizados com diagnóstico positivo ou suspeita de Covid-19 (28); e outros dois estudos *preprint*, publicados sem revisão por pares: um estudo não randomizado envolvendo 814 pacientes hospitalizados com Covid-19 em qualquer idade (26); e um estudo de coorte retrospectivo com grupo comparador, envolvendo 256 pacientes hospitalizados com diagnóstico positivo ou suspeita de Covid-19 (25). A intervenção avaliada nesses estudos foi a injeção de interferon do tipo I (alfa ou beta) associado ao cuidado padrão dos hospitais comparado com um grupo controle de cuidado padrão.

Mortalidade

Davoudi-Monfared, E. e colaboradores (28) mostrou que a mortalidade no grupo interferon (8/42) foi inferior ao grupo controle em 28 dias (17/39; $p = 0,015$). Pereda e colaboradores (26) também mostrou menor percentual de mortalidade para o grupo interferon (7/152) comparado ao grupo controle (17/53; $p < 0,01$). Já Estebanez e colaboradores (25) mostrou

que não houve diferença para mortalidade entre o grupo interferon (22/106) ou controle (41/150; $p = 0,229$).

Melhora Clínica

O tempo para a melhora clínica foi avaliado apenas pelo estudo de Davoudi-Monfared e colaboradores (28) e mostrou que não houve diferença entre os grupos, sendo que pacientes do grupo interferon apresentaram média de 9,7 dias (DP 5,8) para melhora dos sintomas comparado a 8,3 dias (DP 4,9) no grupo controle, HR= 1,10; IC 0,64 a 1,87; $p= 0,72$.

Eventos adversos

Segurança do interferon do tipo I, para a comparação de Interferon associado a cuidado padrão vs. cuidado padrão, foi avaliado apenas pelo estudo de Davoudi-Monfared e colaboradores (28). Os eventos adversos relatados foram: reações de hipersensibilidade, em 1 paciente somente do grupo interferon; reações relacionadas à injeção, em 8 pacientes somente do grupo interferon; problemas neuropsiquiátricos em 4 pacientes somente do grupo interferon; e hiperbilirrubinemia indireta, em 1 paciente em cada grupo.

Tempo de internação hospitalar

Davoudi-Monfared e colaboradores (28) mostram que não houve diferença entre os grupos no tempo de internação hospitalar, no qual o grupo interferon apresentou em média 14,8 dias de internação (DP 8,4), enquanto o grupo controle apresentou em média 12,2 dias de internação (DP 7,5; $p= 0,69$).

Alta hospitalar

Davoudi-Monfared e colaboradores (28) apresentam que não houve diferença entre os grupos no percentual de alta hospitalar após 7 dias de acompanhamento [OR: 0,60 (IC 95% 0,21 a 1,69)], nem após 28 dias de acompanhamento [OR: 1,96 (IC 0,76 a 5,01)], porém um percentual maior de pacientes do grupo interferon [$n=28$ (66,6%)], comparado ao grupo controle [$n=17$ (43,6%)] teve alta hospitalar no tempo de 14 dias de acompanhamento.

Pereda e colaboradores (26) também encontraram maior percentual de alta hospitalar no grupo interferon [$n=145$ (95,4%)], comparado com o grupo controle [$n=6$ (26,1%; $p < 0,01$)]. Os autores afirmam que pacientes que receberam o tratamento de interferon tiveram 58,7 vezes mais chance de alta hospitalar (OR = 58,7). Além disso, pacientes críticos (admitidos em UTI) que receberam o tratamento de interferon tiveram 3,37 vezes mais chance de alta hospitalar (OR = 3,37).

Internação em unidade de terapia intensiva (UTI)

O percentual de pacientes que evoluíram para internação em UTI foi avaliado em dois estudos. Davoudi-Monfared e colaboradores (28) não encontraram diferença entre os grupos para este desfecho, mostrando que 19 pacientes (45%) do grupo interferon foram admitidos em UTI (DP 45,2), enquanto 23 pacientes (59%) do grupo controle (DP 58,9; $p=0,25$) também foram admitidos. Já os resultados de Pereda e colaboradores (26) mostram menor percentual de pacientes 42 (5,5%) no grupo interferon foram admitidos em UTI, comparado com 40 pacientes (75,5%) do grupo controle ($p<0,01$).

Necessidade de ventilação mecânica invasiva

Apenas um estudo avaliou este desfecho. Davoudi-Monfared e colaboradores (28) mostraram que 15 pacientes (35,7%) do grupo interferon necessitaram de ventilação mecânica invasiva, enquanto 17 pacientes do grupo controle (43,6%) também necessitaram ($p=0,30$).

Interferon versus umifenovir

Na presente comparação apenas um estudo de coorte retrospectivo foi incluído (29). Zhou e colaboradores, avaliaram 77 pacientes hospitalizados com Covid-19 na China. A intervenção de interesse foi interferon- $\alpha 2b$ administrado como aerossol utilizando um nebulizador e uma máscara, em apenas 7 pacientes, comparado com o grupo umifenovir (600 mg / dia) ($n=24$). No estudo foi apresentado um terceiro grupo, em que os pacientes receberam a combinação do protocolo de interferon- $\alpha 2b$ associado a umifenovir (600 mg / dia), envolvendo 46 pacientes. Zhou e colaboradores, não avaliaram nenhum dos desfechos primários selecionados para a presente revisão rápida.

O tempo para negatividade da carga viral foi o único desfecho avaliado e mostrou diferença entre os grupos ($p=0,002$). Em média, os pacientes do grupo interferon demoraram 21,1 dias para negatividade da carga viral, já os pacientes do grupo umifenovir demoraram 27,9 dias. Pacientes que utilizaram ambos os fármacos no grupo combinação demoraram 20,3 dias para negatividade da carga viral. Os autores realizaram uma análise secundária, post hoc, no qual juntaram os grupos interferon + combinação ($n=53$) e compararam ao grupo umifenovir ($n=24$). Nesta análise, o grupo interferon + combinação apresentou média de 20,4 dias para depuração viral, que foi mais rápida que o grupo umifenovir 27,9 dias; $p=0,02$. Os efeitos do tratamento com Interferon na depuração viral acelerada e PCR permaneceram significativos após o ajuste para idade, sexo e comorbidades. Nenhum paciente desenvolveu dificuldade respiratória que requer suplementação ou intubação prolongada de oxigênio.

Séries de casos sem grupo comparador

Duas séries de caso foram incluídas nesta revisão rápida (30,31). Dastan e colaboradores (30) avaliaram 20 pacientes adultos, hospitalizados por Covid-19 no Irã. Todos os pacientes receberam IFN- β -1a por via subcutânea associado a hidroxicloroquina e lopinavir / ritonavir por 5 dias. Não houve mortalidade, nem relato de eventos adversos, ao longo de 14 dias. O tempo médio de internação foi de 16,8 dias (DP 3,4). Apenas 3 pacientes (15%), necessitaram de ventilação mecânica não invasiva e após 10 dias quase todos os pacientes tiveram amostras negativas de RT-PCR, exceto dois pacientes (10%).

Já Peng e colaboradores (31) avaliaram 75 pacientes crianças, que tinham sido hospitalizadas por Covid-19 e foram recuperadas em Wuhan, China. Todos os pacientes infantis receberam nebulização de interferon α 1b humano recombinante associado ao cuidado padrão, como por exemplo a administração de: azitromicina (49,3%); medicina tradicional chinesa (30,7%) e Oseltamivir (26,7%). Apesar de incluir apenas as crianças recuperadas no estudo, não houve nenhuma morte de criança devido a Covid-19 no período da coleta dos dados de 8 de dezembro de 2019 a 29 de fevereiro de 2020. Os eventos adversos relatados em crianças foram: erupção cutânea (3 casos), diarreia (5 casos) e toxicidade hematológica (1 caso) (31). O tempo médio de internação hospitalar foi de 10,57 dias (DP 3,22), já o tempo para redução da carga viral foi em média de 6,4 dias. A descrição de outros desfechos está disponível no **Quadro 2**.

Quadro 2 Aspectos metodológicos e principais resultados dos estudos incluídos para avaliar eficácia e segurança terapêutica do interferon.

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Principais Resultados	Financiamento
a) Interferon + ribavirina + cuidado padrão versus cuidado padrão					
Hung, I. F. et al., 2020 (27)	Ensaio Clínico Randomizado Fase 2	<ul style="list-style-type: none"> Adultos com diagnóstico positivo de Covid-19 (com sintomas leve ou moderado), que foram admitidos em seis hospitais em Hong Kong, a partir de 10 de fevereiro de 2020. (n = 127) <p>Características da amostra</p> <ul style="list-style-type: none"> Idade [anos, mediana (IIQ)] Intervenção: 51 (31-61); Controle: 52 (33-62) Sexo M [n(%)] Intervenção: 45 (52); Controle: 23 (56) Número de comorbidades [n(%)] Diabetes: Intervenção: 11 (13); Controle: 6 (15) Hipertensão: Intervenção: 23 (27); Controle: 13 (32) Hiperlipidemia: Intervenção: 18 (21); Controle: 11 (27) Doença arterial coronária: Intervenção: 5 (6); Controle: 5 (12) 	<ul style="list-style-type: none"> Intervenção: Combinação tripla de medicamentos por 14 dias (n = 86) Entre zero a três doses de injeção subcutânea de interferon beta-1b 1 mL, + lopinavir-ritonavir oral (400/100 mg) a cada 12 horas e ribavirina 400 mg a cada 12 horas. - Doses do IFN beta-1b: Se o tratamento foi iniciado no dia 1 ou 2 desde o início dos sintomas, o paciente recebeu todas as três doses do fármaco; se iniciado no dia 3-4, recebeu duas doses; se iniciado no dia 5-6, recebeu uma dose. Para aqueles recrutados e tratados entre os dias 7 e 14, a injeção de interferon beta-1b foi omitida para evitar seus efeitos pró-inflamatórios. Controle: Cuidado padrão (n = 41). Lopinavir 400 mg e ritonavir 100 mg) a cada 12 horas por 14 dias; oxigênio, suporte ventilatório não invasivo e invasivo, suporte por membrana extracorpórea, suporte de diálise, tratamento antimicrobiano e doses de 	<p>Desfechos primários</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalidade em 30 dias [n(%)]. Intervenção: 0 pacientes; Controle: 0 pacientes. Eventos adversos [n(%)]. - Náusea: Intervenção: 30 (35); Controle: 13 (32) - Diarreia: Intervenção: 34 (40); Controle: 18 (44) - Febre: Intervenção: 32 (37); Controle: 16 (39) Melhora clínica [tempo em dias, mediana (IIQ); Hazard Ratio (IC 95%)] <u>Mensurado por NEWS2:</u> Intervenção: 4 (3-8); Controle: 8 (7-9); HR= 3,9 (IC95% 1,7-9,2), p <0,0001 <u>Mensurado por SOFA:</u> Intervenção: 3 (1-8); Controle: 8 (6,5-9); HR= 1,9 (IC95% 1,03-3,49), p =0,041 <p>Desfechos secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> Tempo de internação hospitalar [dias, mediana (IIQ)] Intervenção: 9 dias (7-13); Controle: 14,5 dias (9,3-16,0); HR= 2,7 (1,2-6,1), p = 0,016 Tempo para negatividade da carga viral [dias, mediana (IIQ)] Intervenção: 7 (5-11); Controle: 12 (8-15); HR= 4,4 (IC95% 1,9-10,2), p = 0,001 	Consultancy Service for Enhancing Laboratory Surveillance of Emerging Infectious Diseases and Research Capability on Antimicrobial Resistance for Department of Health of Hong Kong; Research Grants Council, Hong Kong; Sanming Project of Medicine in Shenzhen, China; the Health and Medical Research Fund, Hong Kong; and the High Level-Hospital Program, Health Commission of Guangdong Province, China.

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Principais Resultados	Financiamento
			<p>corticosteroide (50 mg a cada 8 h por via intravenosa) conforme indicado clinicamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Co-intervenções [n(%)] <ul style="list-style-type: none"> - Antibióticos: Intervenção: 44 (51); Controle: 25 (61) - Corticoides: Intervenção: 6 (7); Controle: 2 (5) - Oxigenoterapia: Intervenção: 12 (14); Controle: 5 (12) 		
b) Interferon + cuidado padrão versus cuidado padrão					
Davoudi-Monfared, E. et al., 2020 (28)	Ensaio Clínico Randomizado Fase 2	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos hospitalizados, diagnosticados com Covid-19 ou com sinais / sintomas clínicos e achados de imagem suspeitos para COVID-19, entre 29 de fevereiro e 3 de abril de 2020, em um hospital no Irã. • (n = 81) <p>Características da amostra</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade [anos, média (DP)] Intervenção: 56,1 (52,4); Controle: 59,5 (14,0). • Sexo M [n(%)] Intervenção: 22 (63,2); Controle: 21 (53,8). • Comorbidades [n(%)] Hipertensão: Intervenção: 15 (35,71); Controle: 16 (41,02) Diabetes mellitus: 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervenção - Interferon + Cuidado padrão (n= 42): Interferon beta-1a injeção subcutânea na dose de cada 44 microgramas / ml (12 milhões UI / ml), três vezes por semana durante duas semanas consecutivas associado ao cuidado padrão. • Controle – Cuidado padrão (n= 39): hidroxicloroquina (400 mg), lopinavir/ritonavir (400/100 mg BD) ou atazanavir/ritonavir (300/100 mg por dia) por 7 a 10 dias (suporte respiratório, líquido, eletrólitos, analgésico, antipirético, corticosteroide e antibiótico também poderiam ser recomendados no protocolo 	<p>Desfechos primários</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade em 28 dias [n(%); valor p] Intervenção: 8 (19,0); Controle: 17 (43,6); p= 0,015 • Eventos adversos [n(%)] <ul style="list-style-type: none"> - Reações de hipersensibilidade: Intervenção: 1 (2,4); Controle: 0 (0) - Reações à injeção relacionadas ao IFN: Intervenção: 8 (19,0); Controle: 0 (0) - Problemas neuropsiquiátricos: Intervenção: 4 (9,5); Controle: 0 (0) - Hiperbilirrubinemia indireta: Intervenção: 1 (2,4); Controle: 1 (2,6) • Melhora clínica [dias; média (DP); Hazard Ratio; IC; valor p] Intervenção: 9,7 dias (5,8); Controle: 8,3 (4,9); HR= 1,10; IC 0,64 a 1,87; p= 0,72). 	CinnaGen Co A empresa não financiou o estudo, mas forneceu, como presente, todos os medicamentos de interferon.

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Principais Resultados	Financiamento
		<p>Intervenção: 13 (30,95); Controle: 9 (23,07)</p> <p>Cardiopatia isquêmica: Intervenção: 11 (26,19); Controle: 12 (30,76)</p> <p>Distúrbio endócrino: Intervenção: 6 (14,28); Controle: 6 (15,38)</p> <p>Câncer: Intervenção: 4 (9,52); Controle: 5 (12,82)</p>	<p>hospitalar, se indicado.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Co-intervenções [n(%)] <ul style="list-style-type: none"> - Hidroxicloroquina: Intervenção: 40 (95,2); Controle: 39 (100,0) - Antivirais: <ul style="list-style-type: none"> Intervenção: 42 (100,0); Controle: 39 (100,0) - Azitromicina: <ul style="list-style-type: none"> Intervenção: 8 (19,0); Controle: 17 (12,8) - Corticoides: <ul style="list-style-type: none"> Intervenção: 26 (61,9); Controle: 17 (43,6) - Antibióticos: <ul style="list-style-type: none"> Intervenção: 33 (78,6); Controle: 27 (69,3) - Opioides: <ul style="list-style-type: none"> Intervenção: 14 (33,3); Controle: 17 (43,6) 	<p>Desfechos secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tempo de internação hospitalar [dias; média (DP); valor p] Interferon: 14,8 (8,4); Controle: 12,2 (7,5); p= 0,69 • Alta hospitalar [n(%); Odds Ratio (IC 95%)] <ul style="list-style-type: none"> - Após 7 dias: Intervenção: 8 (19,0); Controle: 11 (28,2); OR: 0,60 (IC 0,21 a 1,69) - Após 14 dias: Intervenção: 28 (66,6); Controle: 17 (43,6); OR: 2,5 (IC 1,05 a 6,37) - Após 28 dias: Intervenção: 31 (73,8); Controle: 23 (58,9); OR: 1,96 (IC 0,76 a 5,01) • Admissão na UTI [n(%); valor p] Intervenção: 19 (45,2); Controle: 23 (58,9); p= 0,25 • Evoluiu para ventilação mecânica invasiva [n(%); valor p] Intervenção: 15 (35,7); Controle: 17 (43,6); p= 0,30 • Taxa de extubação [n(%); valor p] Intervenção: 8 (53,3); Controle: 2 (11,8); p= 0,019 	
Pereda, R. et al, 2020 (26)	<p>Estudo de intervenção não randomizado</p> <p>*Estudo Preprint</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os pacientes (sem limite de idade) diagnosticados com Covid-19 em 16 hospitais em 8 províncias cubanas, durante os primeiros 33 dias da epidemia no país, 11 de março a 14 de abril de 2020. • (n = 814) 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervenção – Interferon + Cuidado padrão: IFN-α2b, injeção intramuscular 3 milhões de UI 3 vezes por semana, durante 2 semanas + lopinavir / ritonavir (500 mg / dia) por 30 dias + cloroquina (300 mg / dia) por 10 dias. (n= 761). Para tratar casos pediátricos, os três 	<ul style="list-style-type: none"> • Foram utilizados dados de 175 pacientes para análise dos desfechos. Apenas os pacientes que tinham tido alta hospitalar ou morte até o dia 14 de abril (grupo interferon = 152 pacientes; controle = 23 pacientes). <p>Desfechos primários</p>	Cuban Ministry of Health

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Principais Resultados	Financiamento
		<p>Características da amostra</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idade [mediana (min-max)] Intervenção: 42,9 anos (2-96); Controle: 66,9 anos (1-101). • Sexo M [n(%)] Intervenção: 380 (49,9); Controle: 27 (51,1). • Comorbidades [n(%)] Intervenção: 24 (3,2); Controle: 30 (56,6). 	<p>medicamentos foram ajustados para idade e peso ou superfície corporal (ou seja, IFN: 100.000 UI / kg).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Controle - Pacientes alérgicos ou contraindicados ao IFN recebiam o mesmo protocolo de lopinavir / ritonavir + cloroquina, sem a associação do IFN-α2b. (n= 53) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade [n(%); valor p] Intervenção: 7 (0,9); Controle: 17 (32,1); p<0,01 • Desfechos secundários • Alta hospitalar [n(%); valor p] Intervenção: 145 (95,4); Controle: 6 (26,1); p<0,01. • Admissão na UTI [n(%); valor p] Interferon: 42 (5,5); Controle: 40 (75,5); p<0,01. • Taxa de mortalidade de casos severos (admitidos em UTI) [n(%); valor p] Intervenção: 7 (21,9); Controle: 17 (48,6); p<0,01 • Chance de alta hospitalar [Odds Ratio (OR)] <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que receberam o tratamento de interferon tiveram 58,7 vezes mais chance de alta hospitalar (OR = 58,7). - Pacientes críticos (admitidos em UTI) que receberam o tratamento de interferon tiveram 3,37 vezes mais chance de alta hospitalar (OR = 3,37). 	
Estebanez, M. et al., 2020 (25)	Coorte retrospectivo *Estudo Preprint	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos diagnosticados com Covid-19, ou casos prováveis (quadro clínico compatível com diagnóstico de COVID-19 sem testes laboratoriais ou teste SARS-CoV-2 não conclusivo), hospitalizados entre 23 de fevereiro e 4 de abril de 2020 em um hospital na Espanha. 	<ul style="list-style-type: none"> • Intervenção – Interferon + Cuidado padrão (n= 106): Interferon beta-1b injeção subcutânea na dose de 250 µg, em dias alternados associado a co-intervenções do protocolo institucional. • Controle – Cuidado padrão (n= 150): O tratamento envolveu fármacos 	<p>Desfechos primários</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade [n(%), valor de p] Interferon: 22 (20,8); Controle: 41 (27,3); p = 0,229. • Desfechos secundários • Fatores de risco para mortalidade [Odds Ratio; Intervalo de confiança 95%; valor p]. - Pacientes com idade inferior a 65 vs. > 65: (OR 0,002; IC 0,00 a 0,27; p=0,002). 	Não relatado

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Principais Resultados	Financiamento
		<ul style="list-style-type: none"> (n = 256) <p>Características da amostra</p> <ul style="list-style-type: none"> Idade [anos, média (DP)] Intervenção: 61,9 (16,62); Controle: 64,8 (17,16). Sexo M [n(%)] Intervenção: 67 (63,2); Controle: 85 (56,7). Comorbidades [n(%)] Dislipidemia: Intervenção: 31 (29,2); Controle: 47 (31,5) Cardiopatia: Intervenção: 20 (18,9); Controle: 37 (24,8) Câncer: Intervenção: 11 (10,4); Controle: 18 (12,1) Demência: Intervenção: 5 (4,7); Controle: 16 (10,7) Doença pulmonar: Intervenção: 12 (11,3); Controle: 25 (16,8). 	<p>antivirais e/ou anti-inflamatórios (Co-intervenções abaixo).</p> <ul style="list-style-type: none"> Co-intervenções [n(%)] <ul style="list-style-type: none"> Hidroxycloquina: Interferon: 101 (95,3); Controle: 96 (64,0) Lopinavir/Ritonavir: Interferon: 47 (44,3); Controle: 45 (30,2) Azitromicina: Interferon: 64 (61,0); Controle: 94 (64,4) Corticoides: Interferon: 24 (22,6); Controle: 42 (28,8) 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes que fizeram o tratamento com hidroxycloquina vs. Não hidroxycloquina: (OR 0,158; IC 0,03 a 0,79; p=0,025) Pacientes que apresentam sintomas leves na admissão vs. pacientes que apresentam sintomas severos (OR 0,032; IC 0,00 a 0,18; p<0,001) Pacientes que apresentam sintomas moderados na admissão vs. pacientes que apresentam sintomas severos (OR 0,089; IC 0,01 a 0,44; p=0,003) Sobrevida global: O tratamento com interferon não foi associado ao benefício da sobrevida na análise de regressão univariada nem na análise múltipla. 	
c) Interferon versus umifenovir					
Zhou, Q. et al., 2020 (29)	Coorte Retrospectiva	<ul style="list-style-type: none"> Adultos com diagnóstico positivo de Covid-19 que foram admitidos em um hospital na China, entre 16 de janeiro a 20 de fevereiro de 2020. (n = 77) <p>Características da amostra</p> <ul style="list-style-type: none"> Idade [anos, mediana (IIQ)] Interferon: 41,3 (27-68); Umifenovir: 64,5 (37-73); Combinação: 40,4 (25-80). 	<ul style="list-style-type: none"> Grupo 1 - Interferon: 5mIU de IFN-α2b (1 ml) a 2 ml de água estéril e introduzidos como aerossol utilizando um nebulizador e uma máscara. (n = 7) Grupo 2 - umifenovir: 200 mg, 3x por dia, ou seja, 600 mg / dia. (n= 24) Grupo 3 - Combinação (Interferon + umifenovir): 	<p>Desfechos primários</p> <p>O estudo não reporta nenhum dos desfechos primários selecionados para esta revisão rápida.</p> <p>Desfechos secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> Tempo para negatividade da carga viral [dias, média] Interferon: 21,1; Umifenovir: 27,9; Combinação: 20,3; p=0,002. <u>Análise secundária</u> do tempo para redução da carga viral juntando os grupos interferon + 	Não relatado

Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Principais Resultados	Financiamento
		<ul style="list-style-type: none"> Sexo M [n(%)] Interferon: 0 (0); Umifenovir: 11 (45,8); Combinação: 20 (43,5). Tem comorbidade [n(%)] Interferon: 1 (14,3); Umifenovir: 13 (54,2); Combinação: 7 (15,2). 	<p>5mIU de IFN-α2b (1 ml) a 2 ml de água estéril e introduzidos como aerossol utilizando um nebulizador e uma máscara.</p> <p>+ 200 mg de Umifenovir, 3x por dia, ou seja, 600 mg / dia. (n= 46)</p> <ul style="list-style-type: none"> Co-intervenções [n(%)]: Todos os pacientes receberam vários antibióticos profiláticos, mas nenhum desenvolveu bactérias. 	<p>combinação [dias, média] Interferon ou combinação (n= 53): 20,4 dias; Umifenovir (n = 24): 27,9 dias; p=0,002.</p> <ul style="list-style-type: none"> Os efeitos do tratamento com Interferon na depuração viral acelerada e PCR permaneceram significativos após o ajuste para idade, sexo e comorbidades. Nenhum paciente desenvolveu dificuldade respiratória que requer suplementação ou intubação prolongada de oxigênio 	
Séries de caso					
Dastan, F. et al., 2020 (30)	Série de casos	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes adultos hospitalizados, com diagnóstico de Covid-19 grave no Hospital Dr. Masih Daneshvari, Universidade de Ciências Médicas Shahid Beheshti, Teerã, Irã, em março de 2020. (n = 20) <p>Características da amostra</p> <ul style="list-style-type: none"> Idade [média (DP)] 58,55 anos (13,43) Sexo M [n(%)] 16 (80%) Comorbidades [n(%)] Hipertensão: 4 (20%) Doenças Pulmonares Crônicas: 3 (15%) Doenças Cardíacas Crônicas: 2 (10%) Diabetes 2 (10%) 	<ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes receberam IFN-β-1a (ReciGen®, CinnaGen, Irã) por via subcutânea. Dose de 44 μg, administrada a cada dois dias até o dia 10. Associado a hidroxicloroquina (200 mg) e lopinavir / ritonavir (200/50 mg) por 5 dias. 	<p>Desfechos primários</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalidade [n(%)]: Não houve no segmento de 14 dias. Eventos adversos [n(%)]: Não houve no segmento de 14 dias. <p>Desfechos secundários</p> <ul style="list-style-type: none"> Tempo médio de internação [dias, média (DP)]:16,8 dias (3,4). Necessitou de ventilação mecânica não invasiva [n(%)]: 3 (15%) Negatividade da carga viral [n(%)]: <ul style="list-style-type: none"> Após 5 dias: 14 pacientes (70%) apresentaram amostras positivas de RT-PCR. Após 10 dias: todos os pacientes tiveram amostras negativas de RT-PCR, exceto dois pacientes (10%) 	Não relatado

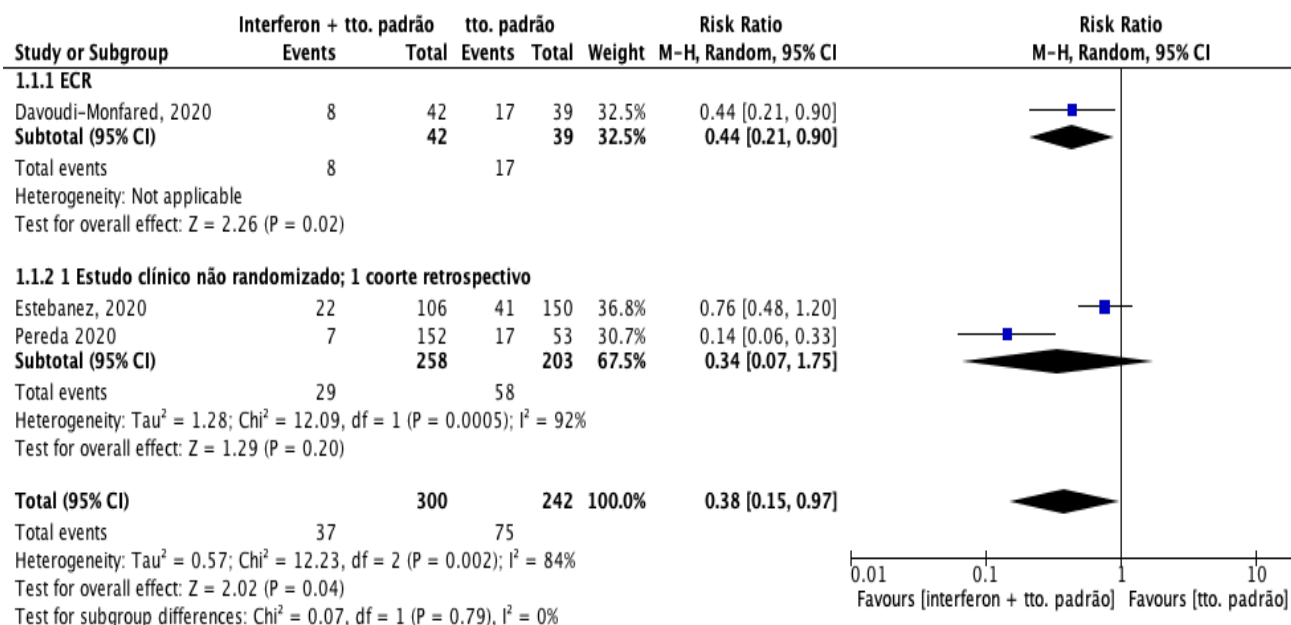
Estudo	Desenho de Estudo	Descrição do estudo e população	Intervenção	Principais Resultados	Financiamento
Peng, H. et al., 2020 (31)	Série de casos	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes pediátricos (até 16 anos) que foram diagnosticados com Covid-19 de 8 de dezembro de 2019 a 29 de fevereiro de 2020 e receberam alta do Hospital Infantil Wuhan. (n=75) <p>Características da amostra</p> <ul style="list-style-type: none"> Idade [média (DP)] 6,1 anos (4,8) Sexo M [n(%)] 44 (58,7%) Comorbidades [n(%)] <ul style="list-style-type: none"> Taquicardia sinusal: 1 (1,33) Epilepsia como sequela de encefalite viral prévia: 1 (1,33) História de cirurgia de comunicação interatrial: 2 (2,67) Retardo de crescimento: 1 (1,33) Doença hepática gordurosa: 1 (1,33) Púrpura anafilactóide: 1 (1,33) Outros patógenos: 28 (37,33) 	<ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes receberam nebulização de interferon α1b humano recombinante (1–4 μg / kg / d bid) associado ao cuidado padrão. Co-intervenções [n(%)]: <ul style="list-style-type: none"> - Ribavirina: 8 (10,7) - Medicina tradicional chinesa: 23 (30,7) - Umifenovir: 5 (6,7) - Oseltamivir: 20 (26,7) - Azitromicina: 30 (49,3) 	<p>Desfechos primários</p> <ul style="list-style-type: none"> Mortalidade [n(%)]: Apesar de incluir apenas as crianças recuperadas no estudo, não houve nenhuma morte de criança devido a Covid-19 no período da coleta dos dados. Eventos adversos[n]: Erupção cutânea (3); Diarreia (5), e Toxicidade hematológica (1). Tempo para melhora clínica [dias, média (DP)]: <ul style="list-style-type: none"> - Da febre: 5,87 (4,85) - Da tosse: 7,60 (4,04) <p>Desfechos secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Internação hospitalar [dias, média (DP)]: 10,57 (3,22) Tempo para redução da carga viral [dias, média]: 6,4 dias. 	Não relatado

Metaanálise

Devido a alta heterogeneidade entre os estudos incluídos na presente revisão rápida, a sumarização dos resultados em metanálise não foi viável para todos os estudos. Apenas um estudo avaliou a profilaxia de interferon até o presente momento. Outros sete estudos avaliaram o efeito do interferon do tipo I no tratamento para Covid-19. No entanto, os grupos de intervenção e controle não foram similares, além do subtipo do interferon do tipo I (alfa ou beta) que variou entre os estudos, houve também diferentes formas de administração do fármaco (intramuscular, subcutâneo e por nebulização), em diferentes dosagens. Além disso, os delineamentos dos estudos também eram diferentes entre ECR, estudo não randomizado, coorte retrospectivo e série de casos.

Foram identificados três estudos que avaliaram percentual de mortalidade entre grupos na comparação de interferon tipo I associado ao cuidado padrão *versus* cuidado padrão. Apesar desses estudos apresentarem diferentes delineamentos (um ECR, estudo não randomizado e um estudo de coorte retrospectivo), todos são estudos comparativos. Os resultados mostram que pacientes que receberam interferon tipo I associado ao cuidado padrão tiveram menor mortalidade em 30 dias, se comparados a pacientes que receberam apenas o cuidado padrão [RR 0,38 (IC 95% 0,15 a 0,97; $i^2 = 84\%$). Ressaltamos cautela na interpretação desses resultados, devido à alta heterogeneidade entre os desenhos de estudo, populações e intervenções. Numa análise por subgrupos, houve redução de mortalidade com o uso de INF no ECR incluído. No entanto, esse efeito não foi significativo para o conjunto de estudos observacionais. Aparentemente, a maior fonte de heterogeneidade na meta-análise total vem dos estudos observacionais. Ressalta-se que, mesmo o resultado do ECR sendo favorável ao INF e significativo do ponto de vista estatístico, esse estudo compreende pequena amostra (considerando as estimativas de risco dos grupos individuais e adotando um alfa de 5%, com poder estatístico de 80%, a amostra mínima deveria ser de 114 participantes) e apresenta risco de viés global alto para o desfecho mortalidade. Sendo assim, ainda carecem ECR maiores e mais bem delineados.

Figura 2. Meta-análise da comparação entre interferon tipo I associado ao cuidado padrão comparado ao cuidado padrão. Desfecho: Mortalidade.



Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Os estudos incluídos na presente revisão apresentaram risco de viés de moderado a alto. Os julgamentos dos estudos incluídos, bem como as justificativas, estão apresentados nos **Quadros 3, 4 e 5**, de acordo com o delineamento dos estudos.

Quadro 3. Avaliação do risco de viés do ECR incluído pela ferramenta de risco de viés da Cochrane (18).

Estudo	Método de randomização (viés de seleção)	Sigilo de alocação (viés de seleção)	Cegamento de participantes e terapeutas (viés de performance)	Cegamento do avaliador (viés de detecção)	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito)	Relato seletivo dos desfechos (viés de relato)	Outro viés	Comentários
Hung, I. F. et al., 2020 (27)	Baixo risco	Baixo risco	Alto risco	Alto risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Este estudo foi aberto, pacientes e terapeutas sabiam o tratamento administrado. Não há relato sobre o cegamento dos avaliadores do desfecho, portanto é um item incerto. Houve desvio na intervenção. A dose do IFN beta-1b variou de zero a 3 doses dependendo da data de início dos sintomas dos pacientes do grupo intervenção. O número de participantes em cada grupo estava adequado ao cálculo amostral esperado o que retrata poder estatístico e não foram relatados dados perdidos. Os desfechos relatados são condizentes com o registro do estudo.
Davoudi-Monfared, E. et al., 2020 (28)	Risco incerto	Risco incerto	Alto risco	Risco incerto	Alto risco	Baixo risco	Alto risco	A randomização parece ter sido realizada de forma correta, no entanto, há variáveis desbalanceadas no baseline em relação aos sintomas dos pacientes e dados laboratoriais. Este estudo foi aberto, pacientes e terapeutas sabiam o tratamento administrado. Não há relato sobre o cegamento dos avaliadores do desfecho, portanto é um item incerto. Houve perda de 11 pacientes nos desfechos (12% da amostra) e esses pacientes foram excluídos, não foi utilizada análise por intenção de tratar.

Quadro 4. Risco de viés dos estudos observacionais comparativos incluídos (ferramenta ROBINS-I) (19).

Estudo	Viés devido a fatores de confusão	Viés devido a seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Risco de Viés	Comentários
Pereda, R. et al, 2020 (26)	Crítico	Crítico	Sério	Sério	Crítico	Sem informação	Sério	Crítico	O grupo controle é selecionado a partir de pacientes que têm contraindicação a receber terapia por interferon; Importantes características basais foram desbalanceadas entre os grupos, e não foi realizada análise múltipla para comparar esse confundidor. Amostra grande e representativa de 814 pacientes, porém os desfechos são calculados com apenas 175 pacientes; critérios de inclusão e características de controles históricos não definidos; e sem informação se os avaliadores dos desfechos eram cegos. Além disso, o estudo não teve revisão por pares e foi publicado como preprint.
Estebanez, M. et al., 2020 (25)	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Baixo	Sem informação	Sério	Crítico	Amostra retrospectiva, selecionada de um único hospital; critérios inclusão de pacientes e seleção de tratamentos não definidos; ausência de padronização das amostras recebidas; pacientes suspeitos sem confirmação em qualquer tempo foram incluídos. Não foram definidos critérios de seleção e cálculo amostral que impossibilitassem viés de seleção; análises não consideram potencial efeito de confundidores; sem informação se os avaliadores dos desfechos eram cegos. Não houve padronização de dose (pelo menos uma dose de IFN). Desvio nas co-intervenções, com mais pacientes utilizando HCQ e LR no grupo IFN. O estudo não teve revisão por pares e foi publicado como preprint.
Zhou, Q. et al., 2020 (29)	Crítico	Crítico	Crítico	Crítico	Baixo	Sem informação	Crítico	Crítico	Estudo exploratório; amostra retrospectiva, pequena e não randomizada; número de participantes desigual entre os grupos de tratamento; dados demográficos desequilibrados para idade, sexo e comorbidades entre os grupos no baseline; apenas 7 pacientes foram alocados ao grupo interferon; houve junção dos grupos interferon e interferon associado a umifenovir, sem explicação prévia; não há clareza se há relato seletivo, uma vez, que os principais desfechos não foram mensurados ou relatados e não há registro do estudo.

- *Baixo risco de viés: o estudo é comparável a um estudo randomizado bem conduzido com relação ao domínio avaliado.*
- *Risco moderado de viés: o estudo é bom para um estudo não randomizado, mas não pode ser considerado comparável a um estudo randomizado bem conduzido com relação ao domínio avaliado.*
- *Risco sério de viés: o estudo tem limitações importantes*
- *Risco de viés crítico: o estudo é muito problemático para fornecer qualquer evidência útil sobre os efeitos da intervenção.*
- *Sem informações: não há informações suficientes para permitir o julgamento.*

Quadro 5. Risco de viés das séries de casos incluídas (ferramenta do JBI para séries de casos (20)).

Estudo	Critérios de Inclusão	Medida adequada da condição	Método adequado de identificação da condição	Inclusão consecutiva de participantes	Inclusão completa de participantes	Clareza da caracterização sociodemográfica	Clareza da caracterização clínica	Relato de desfechos e seguimento	Descrição clara do contexto	Adequabilidade da análise estatística	Risco de viés	Comentários
Dastan, F. et al., 2020 (30)	Sim	Sim	Sim	Incerto	Incerto	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto	Amostra pequena; apenas descrição dos casos, sem emprego de análises estatísticas para controlar confundidores; O protocolo hospitalar associava o interferon a diversos outros medicamentos.
Peng, H. et al., 2020 (31)	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Alto	Amostra de conveniência; seleciona pacientes crianças já recuperados de Covid-19; somente descreve a amostra, sem emprego de análises estatísticas para avaliar o efeito do tratamento. Tem muitas co-intervenções, não é possível atribuir que o efeito do tratamento foi devido ao interferon.
Meng, Z. et al., 2020 (24)	Sim	Sim	Sim	Sim	Incerto	Sim	Não	Não	Sim	Não	Alto	Estudo em formato preprint. Amostra adequada, porém, seguida por um período muito curto para avaliar profilaxia. Inclusão de dados de pacientes de outro estudo como grupo controle, sem informações sobre suas características. Não há clareza sobre as análises estatísticas realizadas.

Avaliação da certeza da evidência

Foi utilizada a metodologia GRADE para avaliar a certeza da evidência para os desfechos primários e secundários de eficácia e segurança (primários: mortalidade, melhora clínica e eventos adversos; secundários: tempo de internação, alta hospitalar, evolução para UTI ou VMI e tempo para negatividade da carga viral). A tabela com os achados dos estudos e as justificativas da avaliação está apresentada nos **Apêndices 4, 5, 6 e 7**, de acordo com cada comparação.

Na comparação interferon+ribavirina+cuidado padrão vs. cuidado padrão apenas um ECR foi incluído (27).

- Mostrou que há muito qualidade da evidência para o desfecho mortalidade, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.
- Baixa qualidade da evidência para os desfechos: melhora clínica, tempo de internação e tempo para negatividade da carga viral: grupo interferon+ribavirina+cuidado padrão é superior a cuidado padrão;
- Por fim, há baixa qualidade da evidência para o desfecho eventos adversos.

Na comparação de Interferon associado a cuidado padrão vs. cuidado padrão três estudos foram incluídos, um ECR, um estudo clínico não randomizado e um coorte retrospectivo (25,26,28).

- Há muito baixa qualidade da evidência para o desfecho mortalidade: grupo Interferon associado a cuidado padrão é superior ao cuidado padrão;
- Muito baixa qualidade da evidência para alta hospitalar, melhora clínica, tempo de internação e admissão em UTI: não há diferença entre os grupos.
- Por fim, há baixa qualidade da evidência para eventos adversos: sem diferença entre os grupos.

Na comparação de interferon vs. umifenovir, apenas um coorte retrospectivo foi incluído (29).

- Mostrou que há muito baixa qualidade da evidência que o grupo Interferon é superior ao umifenovir para o desfecho tempo para negatividade da carga viral.

Referente às três séries de caso sem grupo comparador incluídas (30,31) não foi avaliada a qualidade da evidência devido ao desenho e tamanho dos estudos, além do risco de viés que

contribuíram para muito baixa qualidade da evidência. Vale ressaltar que o único estudo que avaliou profilaxia de interferon para Covid-19 é uma série de caso.

DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática rápida identificou e resumiu os dados sobre a eficácia e a segurança profilática e terapêutica dos interferons no manejo de indivíduos saudáveis e em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19), respectivamente. Para isso, foram resumidos os resultados de oito estudos clínicos, sendo três estudos publicados de forma *preprint*. Além disso, foram mapeados 18 registros de estudos que serão publicados entre julho de 2020 a março de 2023 sobre a temática da revisão. Nos resultados resumidos, apenas o interferon do tipo I foi identificado (alfa e beta), nas seguintes formas de administração: injeção subcutânea ou intramuscular, via nebulização com máscara e por gotas nasais.

Durante a pandemia, foi relatado um grande número de infecções de Covid-19 por equipes médicas na Itália e em outros países (32,33). Uma das opções para prevenir e controlar o Covid-19 é proteger populações suscetíveis (34). Para isso, as vacinas e medicamentos profiláticos são as duas principais abordagens. A profilaxia de interferon alfa associado a timosina foi eficaz durante 28 dias para prevenção da equipe médica que tinha baixo ou alto risco de exposição ao Covid-19 (24). Nenhum indivíduo desenvolveu infecção por SARS-Cov-2 durante 28 dias de segmento. No entanto, o estudo não teve grupo comparador e, para avaliar profilaxia, os indivíduos deveriam ser acompanhados por mais tempo até o desenvolvimento da doença (24). Portanto há necessidade de cautela na interpretação desses resultados, antes da implementação na prática clínica e novos estudos com delineamento adequado para avaliar a profilaxia do interferon. Na literatura, a eficácia profilática do IFN tipo I na infecção por coronavírus (SARS-Cov ou MERS-Cov) foi relatada em dois estudos (35,36) e mostrou que o IFN encurtou a duração da doença e reduziu a severidade dos sintomas.

Por outro lado, o tratamento com interferon em pacientes já infectados com Covid-19 foi investigado na presente revisão rápida, em sete estudos. Nenhum dos estudos investigou a eficácia e segurança como monoterapia. O tratamento precoce de interferon em combinação tripla de antivirais (ribavirina + lopinavir/Ritonavir) mostrou ser seguro e superior ao lopinavir-ritonavir na redução da carga viral, na melhora dos sintomas e na facilitação da alta de pacientes com Covid-19 (27). Mas não houve diferença entre os grupos para mortalidade, uma vez que, não houve morte em nenhum dos grupos ao longo de 30 dias de

acompanhamento (27). Além disso, o tratamento com interferon do tipo I associado a cuidado padrão mostrou superioridade ao cuidado padrão nos desfechos de mortalidade e alta hospitalar, além parecer seguro, não sendo relatados eventos adversos graves. No entanto, não houve diferença entre os grupos para os desfechos: melhora clínica, tempo de internação, tempo para negatificação da carga viral, necessidade de admissão na UTI e de uso de ventilação mecânica invasiva (25,26,28).

Vale ressaltar que, em análises secundárias nos dois ECRs incluídos, o tratamento precoce de interferon do tipo I para pacientes com Covid-19, parece ser mais eficaz comparado ao tratamento tardio, ou seja, o tratamento iniciado após 7 dias do início dos sintomas (27,28). Uma das explicações pode ser que a carga viral do SARS-CoV-2 atinge o pico, aproximadamente, no momento do início dos sintomas (27,28). Isso é diferente da situação da SARS e da MERS, quando o tratamento antiviral tem tempo para suprimir a carga viral antes que ela atinja o pico entre os dias 7 e 10 após o início dos sintomas. Uma recente revisão sistemática investigou a aplicação de interferons do tipo I na infecção por HCoVs (SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2) na prática clínica. Foi apontado que os IFNs desempenham um papel vital na rápida resolução de anormalidades pulmonares, melhorias respiratórias, melhor saturação de oxigênio, menor necessidade de suporte suplementar de oxigênio e menor aumento no nível de creatina quinase, indispensáveis ao suporte avançado de vida para aumentar ainda mais a sobrevivência (37). Enquanto isso, vários efeitos adversos foram detectados, incluindo queda de plaquetas, queda de hemoglobina, aumento de lipase ou bilirrubina e emergência de pancreatite (apenas um caso gravemente doente no fago terminal da doença), mas esses resultados relacionados ao tratamento não puderam descartar os efeitos de outros agentes como a ribavirina e ainda precisar de mais investigações.

No modelo celular, os interferons são mensageiros moleculares que lançam uma resposta local intensa e imediata quando um vírus invade uma célula (38). Eles desencadeiam a produção de inúmeras proteínas que atacam o vírus em todos os estágios de invasão e replicação e alertam as células vizinhas não infectadas para preparar suas próprias defesas. No entanto, o SARS-CoV-2, o vírus que causa o COVID-19, desativa essa defesa ao bloquear os poderosos interferons que o lideram (39). Segundo virologistas do Monte Sinai, o interferon é suprimido na infecção por SARS-CoV-2, em vários modelos estudados: pulmão humano e células brônquicas de furões, tecido pulmonar de pacientes falecidos com Covid-19 e sangue de seres vivos (38).

Como implicações para a prática, até o presente momento a evidência de profilaxia e tratamento para interferon do tipo I ainda é incerta e não há evidência para interferons do tipo II ou III na profilaxia ou tratamento de Covid-19. Pontua-se que pelo menos 18 ensaios clínicos estão sendo conduzidos. Sendo assim, a partir dos resultados destes estudos, novas evidências poderão ser identificadas e espera-se uma maior confiança em seus resultados, no sentido de apoiar a decisão de recomendar ou não recomendar o uso de interferons para pacientes com Covid-19. No **Apêndice 7** consta a tabela de Evidência à decisão, da metodologia GRADE, com a sumarização dos principais achados e pontos relevantes que devem ser considerados.

A presente revisão apresenta algumas limitações: 1) Devido ao caráter emergente da pandemia e da necessidade de respostas rápidas, o protocolo desta revisão não foi registrado na plataforma PROSPERO. 2) Inclusão de estudos somente em português, inglês e espanhol, o que pode ter resultado em perda de algum estudo que possa ter sido publicado em outros idiomas. Entretanto, revisões sistemáticas sobre o tema sem esta restrição foram consultadas e não foram incluídos estudos adicionais.

CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática rápida identificou oito estudos clínicos (com dados disponíveis) com moderado a alto risco de viés, que avaliaram segurança e eficácia da profilaxia e terapêutica do interferon para infecção por Covid-19. Até o presente momento, os resultados de eficácia e segurança profilática e terapêutica deste fármaco em pacientes com Covid-19 são frágeis e incipientes, porém 18 estudos clínicos utilizando esta terapia estão em desenvolvimento. O uso do interferon tipo I (alfa ou beta) associado a ribavirina e cuidado padrão foi superior a cuidado padrão na maioria dos desfechos analisados, porém esse resultado é baseado em único ECR, com risco de viés incerto, o que contribui para que se tenha uma confiança baixa ou muito baixa na evidência. O uso do interferon tipo I associado a cuidado padrão foi superior a cuidado padrão para o desfecho mortalidade. Todos os outros desfechos avaliados não mostraram diferença entre os grupos, como por exemplo alta hospitalar, melhora clínica, tempo de internação e admissão em UTI. Estudos para essa última comparação apresentavam alto risco de viés e certeza muito baixa ou baixa da evidência. Deste modo, com base na evidência disponível, não é possível recomendar o uso rotineiro deste fármaco na profilaxia ou tratamento de infecções por SARS-CoV-2. Espera-se que os resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento possam reduzir esta incerteza para orientar a tomada de decisão.

REFERÊNCIAS

1. King JS. Covid-19 and the Need for Health Care Reform. *N Engl J Med*. 2020;
2. World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. 2020.
3. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy*. 2020.
4. Borden EC, Sen GC, Uze G, Silverman RH, Ransohoff RM, Foster GR, et al. Interferons at age 50: Past, current and future impact on biomedicine. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2007.
5. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *J Interferon Res*. 1987;
6. Sadler AJ, Williams BRG. Interferon-inducible antiviral effectors. *Nature Reviews Immunology*. 2008.
7. Levraud J-P, Boudinot P, Colin I, Benmansour A, Peyrieras N, Herbomel P, et al. Identification of the Zebrafish IFN Receptor: Implications for the Origin of the Vertebrate IFN System. *J Immunol*. 2007;
8. Kim V, Abreu RM, Nakagawa DM, Baldassare RM, Carrilho FJ, Ono SK. Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2016.
9. Ives NJ, Suciú S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2017.
10. Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J, Paessler S, Huang C. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antivir Res*. 2020/05/04. 2020;179:104811.
11. Park A, Iwasaki A. Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host and Microbe*. 2020.
12. Chinesa Gabinete da Comissão Nacional de Saúde e Saúde Gabinete da Administração Estatal de Medicina Tradicional. Aviso sobre a emissão de um novo plano de diagnóstico e tratamento de pneumonia por infecção por coronavírus (terceira edição experimental) [Internet]. 2020. Available from: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa.shtml>

13. clinical Trials.gov. 66 studies registered in clinical trials involving prophylaxis or interferon treatment for Covid-19 [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid-19+OR+Covid&term=interferon&cntry=&state=&city=&dist=>
14. Schünemann HJ, Moja L. Reviews: Rapid! Rapid! Rapid!.and systematic. Systematic Reviews. 2015.
15. World Health Organization, Alliance for Health Policy and Systems Research. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide. In 2017. p. 4.
16. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev [Internet]. 2016/12/07. 2016;5(1):210. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27919275>
17. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Handbook. 2019.
18. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;
19. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;
20. Joanna Briggs Institute. Checklist for Case Series. Joanna Briggs Inst Crit Apprais tools use JBI Syst Rev. 2017;
21. Luo D, Wan X, Liu J, Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. Stat Methods Med Res. 2018;
22. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range [Internet]. Available from: <http://www.math.hkbu.edu.hk/~tongt/papers/median2mean.html>
23. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;
24. Meng Z, Wang T, Li C, Chen X, Li L, Qin X, et al. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent coronavirus disease 2019 in medical staff in an epidemic area. medRxiv. 2020;

25. Estebanez M, Martinez-Oliveira G, Mata T, Marti D, Gutierrez C, Dios BDB De, et al. Clinical evaluation of IFN beta1b in COVID-19 pneumonia a retrospective study. medrxiv. 2020;
26. Pereda R, Gonzalez D, Rivero H, Rivero J, Perez A, Lopez L del R, et al. Therapeutic effectiveness of interferon-alpha2b against COVID-19: the Cuban experience. medRxiv. 2020;
27. Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2020/05/14. 2020;395(10238):1695–704.
28. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, et al. Efficacy and safety of interferon β -1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2020 Jul 13; Available from: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.01061-20>
29. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei XS, Xiang X, Wang X, et al. Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. Front Immunol. 2020;
30. Dastan F, Nadji SA, Saffaei A, Marjani M, Moniri A, Jamaati H, et al. Subcutaneous administration of interferon beta-1a for COVID-19: A non-controlled prospective trial. Int Immunopharmacol. 2020;
31. Peng H, Gao P, Xu Q, Liu M, Peng J, Wang Y, et al. Coronavirus disease 2019 in children: Characteristics, antimicrobial treatment, and outcomes. J Clin Virol. 2020;
32. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. JAMA. 2020;
33. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;
34. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a Symptomatic Patient. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2020.
35. Turner RB, Felton A, Kosak K, Kelsey DK, Meschievitz CK. Prevention of experimental coronavirus colds with intranasal α -2b interferon. J Infect Dis. 1986;
36. Khalid M, Al Rabiah F, Khan B, Al Mobeireek A, Butt TS, Al Mutairy E. Ribavirin and interferon- α 2b as primary and preventive treatment for Middle East respiratory

- syndrome coronavirus: A preliminary report of two cases. *Antivir Ther.* 2015;
37. Yu C, Kang L, Chen J, Zang N. Evaluation of safety, efficacy, tolerability, and treatment-related outcomes of type I interferons for Human coronaviruses (HCoVs) infection in clinical practice: An updated critical systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2020;
 38. Wadman M. Can interferons stop COVID-19 before it takes hold? *Science* (80-) [Internet]. 2020 Jul 10;369(6500):125–6. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.369.6500.125>
 39. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* (80-) [Internet]. 2020 Jul 13;eabc6027. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abc6027>
 40. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. *Int J Infect Dis.* 2014/01/11. 2014;20:42–6.
 41. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E, et al. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clin Infect Dis.* 2020/01/12. 2020;70(9):1837–44.
 42. Arabi YM, Balkhy H, Al-Omari A, Al-Hameed F, Al-Aithan A, Abdulmomen A, et al. Ribavirin and interferon for critically ill patients with middle east respiratory coronavirus (MERS-COV) infection. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2015;191. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L72051929>
 43. Habib AMG, Ali MAE, Zouaoui BR, Taha MAH, Mohammed BS, Saquib N. Clinical outcomes among hospital patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. *BMC Infect Dis.* 2019/10/24. 2019;19(1):870.
 44. Khalid M, Khan B, Al Rabiah F, Alismaili R, Saleemi S, Rehan-Khaliq AM, et al. Middle Eastern Respiratory Syndrome Corona Virus (MERS CoV): case reports from a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2015/04/02. 2014;34(5):396–400.
 45. Morra ME, Van Thanh L, Kamel MG, Ghazy AA, Altibi AMA, Dat LM, et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A

- systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2018/04/18. 2018;28(3):e1977.
46. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Alothman A, Balkhy HH, AlJohani S, Al Harbi S, Kojan S, Al Jeraisy M, Deeb AM, Memish ZA, Ghazal S, Al Faraj S, Al-Hameed F, AlSaedi A, Mandourah Y, Al Mekhlafi GA, Sherbeeni NM, Elzein FE, Almotairi A, Al B HM and the SCCT group. MERS-CoV Infection tReated With A Combination of Lopinavir /Ritonavir and Interferon Beta-1b (MIRACLE) [Internet]. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02845843>
 47. Parisi V, Leosco D. Precision Medicine in COVID-19: IL-1 β a Potential Target. *JACC Basic to Transl Sci* [Internet]. 2020;5(5):543–4. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2005879591>
 48. Wang L, Xu X, Ruan J, Lin S, Jiang J, Ye H. Quadruple therapy for asymptomatic COVID-19 infection patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020/05/05. 2020;1–8.
 49. Zeng YM, Xu XL, He XQ, Tang SQ, Li Y, Huang YQ, et al. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha, and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus disease 2019: study protoc. *Chin Med J.* 2020/03/10. 2020;133(9):1132–4.
 50. Yu DX, Chen Q, Zhang LL, Liu Y, Yu ZA, Li ZF, et al. A field trial of recombinant human interferon alpha-2b for nasal spray to prevent SARS and other respiratory viral infections. *Zhonghua shi yan he lin chuang bing du xue za zhi [Chinese J Exp Clin Virol* [Internet]. 2005;19(3):216-219. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00665545/full>
 51. Chen Q, Zhang LL, Yu DX, Yu ZA, Liu Y, Zhang LP, et al. A field trial for evaluating the safety of recombinant human interferon alpha-2b for nasal spray. *Zhonghua shi yan he lin chuang bing du xue za zhi [Chinese J Exp Clin Virol* [Internet]. 2005;19(3):211-215. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00665546/full>
 52. El-Lababidi RM, Mooty M, Bonilla MF, Salem NM. Treatment of severe pneumonia due to COVID-19 with peginterferon alfa 2a. *IDCases* [Internet]. 2020;21. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2005982644>
 53. Qiong Zhou, Xiao-Shan Wei, Xuan Xiang, Xu Wang, Zi-Hao Wang, Virginia Chen,

Casey P Shannon, Scott J Tebbutt, Tobias R Kollmann ENF. Interferon- α 2b treatment for COVID-19. medRxiv.

54. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020/03/30. 2020;20(6):689–96.
55. Andreakos E, Tsiodras S. COVID-19: lambda interferon against viral load and hyperinflammation. *EMBO Mol Med.* 2020/04/26. 2020;e12465.
56. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;
57. Xie X, Jiang Y, Zeng Y, Liu H. Combination antiviral therapy with lopinavir/ritonavir, arbidol and interferon- α 1b for COVID-19. *Antivir Ther.* 2020;
58. Jalkanen J, Hollmén M, Jalkanen S. Interferon beta-1a for COVID-19: critical importance of the administration route. *Crit Care.* 2020;
59. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, et al. Efficacy and safety of interferon beta-1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. medRxiv. 2020;
60. Irvani SSN, Golmohammadi M, Pourhoseingholi MA, Shokouhi S, Darazam IA. Effectiveness of Interferon Beta 1a, compared to Interferon Beta 1b and the usual therapeutic regimen to treat adults with moderate to severe COVID-19: structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees 9</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees 1</p> <p>#3 severe acute respiratory syndrome coronavirus OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 OR SARS-CoV-2 OR SARS CoV 2 OR SARS-CoV 2 OR coronavirus disease 2019 OR COVID 19 OR COVID-19 OR nCoV 2019 OR Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus OR MERS-CoV OR SARS-CoV OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (Word variations have been searched) 1360</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3 (Word variations have been searched) 1366</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Interferons] explode all trees 5769</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Interferon-alpha] explode all trees 3285</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Interferon-beta] explode all trees 733</p> <p>#8 interferons OR interferon OR interferon-alfa OR interferon alfa OR interferon Alpha OR interferon-alpha OR interferon beta OR interferon-beta OR alfainterferon OR betainterferon OR interferon gamma OR interferon-gamma (Word variations have been searched) 15661</p> <p>#9 #5 OR #6 OR #7 OR #8 (Word variations have been searched) 15661</p> <p>#10 #4 AND #9 (Word variations have been searched) 69</p> <p>Data da Busca: 22/07/2020</p>	69
Embase	<p>('sars coronavirus'/exp OR 'sars coronavirus' OR 'sars-cov'/exp OR 'sars-cov' OR 'middle east respiratory syndrome coronavirus'/exp OR 'middle east respiratory syndrome coronavirus' OR 'mers-cov'/exp OR 'mers-cov' OR 'covid-19' OR 'covid 19'/exp OR 'covid 19' OR 'coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019' OR 'ncov-2019' OR 'novel coronavirus 2019' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'sars-cov-2' OR 'sars cov 2' OR 'sars-cov 2') AND [embase]/lim</p> <p>AND</p> <p>('alpha interferon'/exp OR 'alpha interferon' OR 'beta interferon'/exp OR 'beta interferon' OR 'gamma</p>	1.794

	<p>interferon'/exp OR 'gamma interferon' OR 'interferons'/exp OR 'interferons' OR 'interferon'/exp OR 'interferon' OR 'interferon-alfa'/exp OR 'interferon-alfa' OR 'interferon alfa'/exp OR 'interferon alfa' OR 'interferon alpha'/exp OR 'interferon alpha' OR 'interferon-alpha'/exp OR 'interferon-alpha' OR 'interferon beta'/exp OR 'interferon beta' OR 'interferon-beta'/exp OR 'interferon-beta' OR 'alfainterferon' OR 'betainterferon' OR 'interferon gamma'/exp OR 'interferon gamma' OR 'interferon-gamma'/exp OR 'interferon-gamma') AND [embase]/lim</p> <p>Data da Busca: 22/07/2020</p>	
Medrxiv	<p>("SARS CoV 2" OR "Covid-19") AND (Interferons OR Interferon Type I OR Interferon-gamma)</p> <p>Data da Busca: 22/07/2020</p>	383
MEDLINE (via PubMed)	<p>("Interferons"[Mesh] OR interferons OR interferon OR interferon-alfa OR interferon alfa OR interferon Alpha OR interferon-alpha OR interferon beta OR interferon-beta OR alfainterferon OR betainterferon OR interferon gamma OR interferon-gamma) AND ("COVID-19" [Supplementary Concept] OR "SARS Virus"[Mesh] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept] OR "Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus"[Mesh] OR severe acute respiratory syndrome coronavirus OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 OR SARS-CoV-2 OR SARS CoV 2 OR SARS-CoV 2 OR coronavirus disease 2019 OR COVID 19 OR COVID-19 OR nCoV 2019 OR Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus OR MERS-CoV OR SARS-CoV OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus)</p> <p>Data da Busca: 22/07/2020</p>	684
Opengrey	<p>Interferon AND COVID 19</p> <p>Data da Busca: 22/07/2020</p>	0
ClinicalTrials.gov	<p>Interferon Covid-19 OR SARS-CoV-2 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 OR coronavirus disease 2019</p> <p>Data da Busca: 22/07/2020</p>	80

APÊNDICE 2 Justificativa de exclusão estudos.

Estudo	Justificativa para exclusão
Al-Tawfiq, J. A. et al., (40)	Não avalia Covid-19. Série de casos com MERS Cov.
Arabi, Y. M. et al., (41)	Não avalia Covid-19. Série de casos com MERS Cov.
Arabi, Y. M. et al., (42)	Não avalia Covid-19. Coorte retrospectivo com MERS Cov.
Habib, A. M. G. et al., (43)	Não avalia Covid-19. Série de casos com MERS Cov.
Khalid, M. et al., (44)	Não avalia Covid-19. Série de casos com MERS Cov.
Morra, M. E. et al., (45)	Não avalia Covid-19. Revisão Sistemática com metanálise em pacientes com MERS Cov.
NCT02845843 (46)	Não avalia Covid-19. Protocolo de um Estudo Controlado Randomizado com MERS Cov.
Parisi, V. et al., (47)	Não tem delineamento de pesquisa de estudo clínico. Comentário que não apresenta dados primários.
Wang, L. et al., (48)	Não avalia o efeito do interferon. Quatro opções terapêuticas no mesmo paciente.
Zeng, Y. et al., (49)	Não avalia o efeito do interferon. Protocolo que tem como intervenção nos dois grupos o interferon, em um dos grupos associado a outros medicamentos.
Yu, X. D. et al., (50)	Língua de publicação. Artigo em idioma Chinês e avalia somente o vírus SARS-Cov.
Chen, Q. et al., (51)	Língua de publicação. Artigo em idioma Chinês e avalia somente o vírus SARS-Cov.
El-Lababidi, R. M. et al., (52)	Delineamento do estudo. O estudo apresenta três reportes de casos únicos e a intervenção realizada em cada um dos pacientes é completamente diferente do outro, não é possível avaliar o efeito do interferon.
Zhou, Q. et al., (53)	<i>Preprint</i> com versão publicada disponível.

Qiu, H. et al., (54)	Não avalia desfechos da terapia com interferon, apenas faz caracterização da amostra e descrição do tratamento oferecido aos pacientes.
Andreakos, E. et al., (55)	Não avalia desfechos clínicos. Uma revisão de literatura que avalia mecanismo de ação do interferon.
Sallard, E. et al., (56)	Delineamento de estudo. Um editorial publicado com discussão sobre a temática.
Mantlo, E. et al., (10)	Não avalia desfechos clínicos. Estudo in vitro.
Park, A. et al., (11)	Delineamento de estudo. Uma revisão de literatura publicada com discussão sobre a temática.
Xie, X. et al., (57)	Delineamento de estudo. Um estudo de caso único.
Jalkanen, J. et al., (58)	Delineamento de estudo. Um comentário sobre a temática.
Davoudi-Monfared, E. et al.,(59)	<i>Preprint</i> com versão publicada disponível.

APÊNDICE 3 Características e detalhes metodológicos dos estudos clínicos em andamento.

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
Profilaxia								
NCT04344600	Ainda não está recrutando	I: 29/05/2020 F: 01/12/2020	ECR Fase 2	Indivíduos saudáveis com alto risco de exposição a SARS-CoV-2 (n=164)	Injeção subcutânea de Peginterferon lambda alfa-1a	Injeção subcutânea salina	Proporção de participantes sem evidência de infecção por SARS-CoV-2 [Período: 28 dias]	Johns Hopkins University
Tratamento de Covid-19								
NCT04350671	Recrutamento por convite	I: 15/04/2020 F: 20/04/2020	ECR Fase 4	Pacientes adultos (>50 anos) com COVID-19 (n=40)	Interferon-β 1a + Lopinavir / Ritonavir + Dose única de hidroxiquina	Lopinavir / Ritonavir + Dose única de hidroxiquina	Tempo para melhora clínica [Período: até 14 dias.] Mortalidade Melhoria na SpO2 Duração da hospitalização	Shahid Beheshti University of Medical Sciences
NCT04343976	Ainda não está recrutando	I: 15/05/2020 F: 01/10/2020	ECR Fase 2	Pacientes adultos com COVID-19 (n=20)	Injeção subcutânea de interferon lambda peguilado	Tratamento clínico de suporte para COVID-19 (padrão de atendimento)	COVID PCR indetectável no dia 7 COVID PCR indetectável nos dias 3, 10 e 14 Porcentagem de indivíduos em tratamento Lambda x padrão de tratamento com melhora sintomática	Raymond Chung
NCT04254874	Recrutando	I: 01/02/2020 F: 01/06/2020	ECR Fase 4	Pacientes adultos com COVID-19 (n=100)	Terapia de suporte sintomática padrão (SMT) + cloridrato de arbidol	Terapia de suporte sintomática padrão (SMT) + cloridrato de arbidol + Atomização por interferon	Taxa de remissão da doença [Período: duas semanas] Tempo para recuperação pulmonar [Período: duas semanas] Taxa de não febre [período de tempo: duas semanas]	Tongji Hospital

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
						(PegIFN- α -2b)		
NCT04343768 (60)	Completo e protocolo publicado	I: 09/04/2020 F: 27/04/2020	ECR Fase 2	Pacientes adultos com COVID-19 (n=60)	<p><u>Grupo 1</u> Hidroxicloroquina + Lopinavir / Ritonavir + Interferon-β 1a</p> <p><u>Grupo 2</u> Hidroxicloroquina + Lopinavir / Ritonavir + Interferon-β 1b</p>	Hidroxicloroquina + Lopinavir / Ritonavir	<p>Tempo para melhora clínica [Período: até 14 dias.]</p> <p>Mortalidade [Período: até 14 dias.]</p> <p>Melhoria na SpO2</p> <p>Incidência de novo uso de ventilação mecânica</p> <p>Duração da hospitalização</p>	Universidade de Ciências Médicas Shahid Beheshti
NCT04354259	Recrutando	I: 13/05/2020 F: 01/08/2020	ECR Fase 2 (<u>Coorte A</u> enfermaria <u>Coorte B</u> hospitalizado)	<p><u>Coorte A:</u> Pacientes adultos com COVID-19 com alta para isolamento em casa</p> <p><u>Coorte B:</u> Pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 (n=140)</p>	Injeção subcutânea de Peginterferon Lambda-1A	Injeção Placebo	<p>Tempo para a negatividade viral</p> <p>Eventos adversos graves emergentes ao tratamento e relacionados ao tratamento</p> <p>Resolução dos sintomas (febre, tosse, diarreia)</p> <p>Hospitalização</p>	University Health Network, Toronto
NCT04388709	Ainda não está recrutando	I: 01/05/2020 F: 01/05/2021	ECR Fase 2	Pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 (n=68)	Injeção subcutânea de Peginterferon Lambda-1A	Melhor atendimento de suporte	<p>Número de participantes com melhora da hipóxia</p> <p>Número de eventos adversos [Período: 90 dias]</p> <p>Dias com febre</p> <p>Sobrevida global</p>	Icahn School of Medicine at Mount Sinai
NCT04293887	Ainda não está recrutando	I: 01/03/2020 F: 30/05/2020	ECR Fase 1	Pacientes adultos com COVID-19 (n=328)	Terapia padrão + Terapia com interferon (inalação por	Terapia padrão	<p>Incidência de efeitos colaterais - dispneia, SPO2\leq94% e frequência respiratória \geq24 respirações / min [Período: até 14 dias]</p> <p>Tempo desde a inscrição do paciente até a</p>	Tongji Hospital

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
					nebulização)		remissão clínica Proporção de pacientes internados / internados em UTI	
NCT04385095	Recrutando	I: 16/03/2020 F: 31/08/2020	ECR Fase 2	Pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 (n=400)	Interferon Beta-1A por inalação	Inalação placebo	Escala de melhora clínica Progressão para pneumonia Tempo para melhora clínica Segurança e tolerabilidade	Synairgen Research Ltd.
NCT04350281	Recrutando	I: 09/04/2020 F: 31/03/2022	ECR Fase 2	Pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 (n=80)	Injeção subcutânea de interferon β-1b + Hidroxicloroquina	Hidroxicloroquina	Tempo para carga viral NPS negativa Tempo para o alívio dos sintomas Duração da hospitalização Eventos adversos Mortalidade	The University of Hong Kong
NCT04324463	Recrutando	I: 21/04/2020 F: 30/10/2020	ECR Fase 3	Pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 (n=1.500)	<u>Grupo 1</u> Azitromicina + Hidroxicloroquina ou Cloroquina <u>Grupo 2</u> Azitromicina + Hidroxicloroquina ou Cloroquina + Interferon-Beta (injeção subcutânea) <u>Grupo 3</u> Interferon-Beta (injeção subcutânea)	Cuidados usuais	Internação hospitalar ou óbito [Período 6 semanas] Ventilação mecânica invasiva ou mortalidade [Período 6 semanas]	Population Health Research Institute
NCT04315948	Recrutando	I: 22/03/2020 F: 01/03/2023	ECR Fase 3	Pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 (n=3.100)	<u>Grupo 1</u> Remdesivir <u>Grupo 2</u>	Cuidados usuais	Escala de gravidade dos sintomas [Período: 28 dias] Número de dias livres de oxigenação nos	Institut National de la Santé Et de la Recherche

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
					<p>Lopinavir / ritonavir</p> <p><u>Grupo 3</u> Lopinavir / ritonavir + interferon β-1a</p> <p><u>Grupo 4</u> Hidroxicloroquina</p>		<p>primeiros 28 dias</p> <p>Incidência de novo uso de oxigênio, ventilação não invasiva ou dispositivos de oxigênio</p> <p>Hospitalização</p> <p>Mortalidade</p> <p>Incidência cumulativa de eventos adversos</p>	Médicale, France
NCT04349410	Recrutamento por convite	I: 11/04/2020 F: 11/10/2020	ECR Fase 2 / Fase 3	Pacientes com COVID-19 (n=164)	<p><u>Grupo 1</u> Hidroxicloroquina, Azitromicina</p> <p><u>Grupo 2</u> Hidroxicloroquina, Doxiciclina</p> <p><u>Grupo 3</u> Hidroxicloroquina, Clindamicina</p> <p><u>Grupo 4</u> Hidroxicloroquina, Clindamicina, Primaquina - dose baixa</p> <p><u>Grupo 5</u> Hidroxicloroquina, Clindamicina, Primaquina - dose alta</p>	<p><u>Grupo 6</u> Remdesivir</p> <p><u>Grupo 7</u> Tocilizumab</p> <p><u>Grupo 8</u> Metilprednisolona</p> <p><u>Grupo 9</u> Interferon Alfa-2B (nebulizador)</p> <p><u>Grupo 10</u> Losartana</p> <p><u>Grupo 11</u> Soro Convalescente</p>	<p>Melhora em médias de imagem nuclear usando o método Fleming para Diferenciação e Metabolismo Vascular e Tecidual [Período 72 horas]</p> <p>Status do ventilador [Período 7 dias]</p>	The Camelot Foundation
NCT04449380	Ainda não está recrutando	I: 01/07/2020 F: 01/02/2021	ECR Fase 2	Pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 (n=126)	Interferon Beta-1A	Cuidados habituais de rotina	<p>Tempo para conversão negativa do swab nasofaríngeo SARS-CoV-2</p> <p>Melhoria no escore de gravidade clínica (a)</p> <p>Melhoria no escore de gravidade clínica (b)"</p>	IRCCS San Raffaele

Estudo	Status	Data Prevista Início/Fim	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparador	Principais desfechos	Financiamento
NCT04465695	Recrutando	I: 14/07/2020 F: 30/06/2021	ECR Fase 2	Pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 (n=81)	Interferon beta- 1b (injeção subcutânea)	Clofazimine (uso oral)	Alívio clínico dos sintomas Hospitalização Tempo para carga viral negativa Mortalidade Eventos adversos	The University of Hong Kong, Queen Mary, Hong Kong, China
NCT04469491	Ainda não está recrutando	I: 14/07/2020 F: 01/03/2021	ECR Fase 2	Pacientes com COVID-19 (n=60)	Interferon tipo I inalatório	Nebulização de água	Necessidade de oxigênio em 15 dias	CHU Amiens, Amiens, France
NCT04480138	Ainda não está recrutando	I: 05/08/2020 F: 15/12/2020	ECR Fase 2	Pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 (n=40)	Interferon Alfa-2B peguilado	Tratamento padrão	Mudança do estado clínico do sujeito em uma escala ordinal de 7 pontos. Teste PCR Oxigênio complementar Ventilação mecânica Eventos adversos	Avant Sante Site 1 – Hospital Universitario de la UANL, Monterrey Mexico

Apêndice 4. Tabela com sumário dos resultados e certeza no conjunto de evidências diretas para SARS-CoV-2 da comparação interferon tipo I + ribavirina associado a cuidado padrão vs. cuidado padrão.

Qualidade da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Mortalidade									
1	ensaio clínico randomizado	muito grave ^{a,b}	não grave	não grave	não grave	nenhum	Não há diferença entre os grupos, não houve mortalidade ao longo de 30 dias em nenhum dos dois grupos. Intervenção: 0; Controle: 0.	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Eventos adversos									
1	ensaio clínico randomizado	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	Os eventos adversos foram relatados por 41 (48%) de 86 pacientes no grupo de combinação e 20 (49%) de 41 pacientes no grupo de controle. Não houve diferença entre os grupos e nenhum evento adverso grave foi relatado. Os eventos adversos relatados foram: Náusea: Intervenção: 30 (35%); Controle: 13 (32%) Diarreia: Intervenção: 34 (40%); Controle: 18 (44%) Febre: Intervenção: 32 (37%); Controle: 16 (39%)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Melhora clínica (dias)									
1	ensaio clínico randomizado	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	O tempo para melhora clínica foi superior no grupo que recebeu interferon associado a ribavirina + cuidado padrão comparado ao cuidado padrão mensurado por dois instrumentos diferentes. Utilizando o instrumento NEWS2 para mensurar melhora clínica: Intervenção: 4 dias (IQR 3-8); Controle: 8 dias (IQR 7-9); HR= 3,9 (IC95% 1,7-9,2), p <0,0001 Utilizando o instrumento SOFA para mensurar melhora clínica: Intervenção: 3 dias (IQR 1-8); Controle: 8 dias (IQR 6,5-9); HR= 1,9 (IC95% 1,03-3,49), p =0,041	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
internação hospitalar (dias)									
1	ensaio clínico randomizado	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	O tempo mediano de internação hospitalar foi de 9 dias (IQR: 7-23) para o grupo combinação tripla e de 14,5 dias (IQR: 9,3-16) no grupo cuidado padrão, mostrando diferença estatística a favor do grupo da intervenção combinada (HR= 2,7 (1 ,2-6,1), p = 0,016).	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

Qualidade da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Negatividade da carga viral (dias)									
1	ensaio clínico randomizado	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	O grupo combinação tripla (intervenção) teve um tempo mediano significativamente menor do início do estudo ao swab nasofaríngeo negativo (7 dias [IQR 5-11]) do que o grupo cuidado padrão (12 dias [IQR 8-15]; HR= 4,4 (IC95% 1,9–10,2), p = 0,001).	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE

NEWS2: National early warning score 2; **SOFA:** Sequential organ failure assessment; **IQR:** intervalo interquartil; **IC:** Intervalo de confiança a 95%; **HR:** Hazard Ratio.

Explanations

- a. Estudo aberto, pacientes e terapeutas sabiam o tratamento; houve desvio de intervenção.
- b. O tempo de segmento não foi suficiente para avaliação do desfecho, uma vez que, não houve nenhum caso em nenhum dos dois grupos.

Apêndice 5. Tabela com sumário dos resultados e certeza no conjunto de evidências diretas para SARS-CoV-2 da comparação interferon tipo I associado a cuidado padrão vs. cuidado padrão.

Qualidade da evidência							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Mortalidade									
3	1 Ensaio clínico randomizado 1 Estudo clínico não randomizado 1 Coorte retrospectivo	muito grave ^{a,b,c}	grave ^d	grave ^{e,f}	não grave	nenhum	<p>O percentual de mortalidade foi menor no grupo interferon tipo I associado a cuidado padrão comparado com o grupo cuidado padrão em dois estudos:</p> <p>Estudo clínico randomizado ou não: Intervenção: 8 (19,0%); Controle: 17 (43,6%); p= 0,015 Intervenção: 7 (0,9%); Controle: 17 (32,1%); p<0,01</p> <p>Não houve diferença entre os grupos para o estudo de coorte retrospectivo: Intervenção: 22 (20,8%); Controle: 41 (27,3%); p = 0,229.</p> <p>Sumarizando em meta-análise o resultado foi a favor do grupo intervenção [RR 0,38 (IC 95% 0,15 a 0,97; i2 = 84%).</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Eventos adversos									
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	grave ^e	não grave	nenhum	<p>Os eventos adversos foram relatados por 14 de 42 pacientes no grupo de intervenção e 1 de 39 pacientes no grupo de controle. Nenhum evento adverso grave foi relatado.</p> <p>Os eventos adversos relatados foram: Reações de hipersensibilidade: Intervenção: 1 (2,4%); Controle: 0 (0) Reações à injeção relacionadas ao IFN: Intervenção: 8 (19,0%); Controle: 0 (0) Problemas neuropsiquiátricos: Intervenção: 4 (9,5%); Controle: 0 (0) Hiperbilirrubinemia indireta: Intervenção: 1 (2,4%); Controle: 1 (2,6%)</p>	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Melhora clínica (dias)									
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	grave ^e	grave ^g	nenhum	<p>Não houve diferença entre os grupos para o tempo de melhora clínica. O grupo Intervenção levou 9,7 dias para melhorar (DP 5,8), enquanto o grupo controle levou 8,3 dias para a melhora clínica (DP 4,9); HR= 1,10; IC 0,64 a 1,87; p= 0,72).</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

internação hospitalar (dias)

Qualidade da evidência							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaio clínico randomizado	grave ^a	não grave	grave ^e	grave ^h	nenhum	Não houve diferença entre os grupos no tempo de internação hospitalar. O grupo interferon apresentou em média 14,8 dias de internação (DP 8,4), enquanto o grupo controle apresentou em média 12,2 dias de internação (DP 7,5; p= 0,69).	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Alta hospitalar									
2	1 ensaio clínico randomizado 1 estudo clínico não randomizado	muito grave ^{a,b}	não grave	grave ^e	não grave	nenhum	No ECR não houve diferença entre os grupos no percentual de alta hospitalar após 7 dias de acompanhamento [OR: 0,60 (IC 95% 0,21 a 1,69)], nem após 28 dias de acompanhamento [OR: 1,96 (IC 0,76 a 5,01)]. Houve superioridade do percentual de pacientes do grupo interferon [n=28 (66,6%), comparado ao grupo controle [n=17 (43,6%)] que tiveram alta hospitalar no tempo de 14 dias de acompanhamento. O estudo não randomizado também encontrou maior percentual de alta hospitalar no grupo interferon [n=145 (95,4%)], comparado com o grupo controle [n=6 (26,1%; p < 0,01)].	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Internação em UTI									
2	1 ensaio clínico randomizado 1 estudo clínico não randomizado	muito grave ^{a,b}	não grave	grave ^e	não grave	nenhum	No ECR não houve diferença entre os grupos, sendo que 19 pacientes (45,2%) do grupo intervenção foram admitidos em UTI comparado com 23 pacientes (58,9%) do grupo controle; p= 0,25. No estudo clínico não randomizado, um percentual inferior de pacientes do grupo intervenção [42 (5,5%)] foram admitidos em UTI comparado com 40 pacientes (75,5%) do grupo controle; p<0,001.	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

DP: Desvio Padrão; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confiança a 95%.

Explanations

- a. ECR aberto, pacientes e terapeutas sabiam o tratamento; sintomas basais de Covid-19 e características laboratoriais desbalanceadas entre os grupos; 12% de perda amostral e não foi realizada análise por intenção de tratar.
- b. Estudo clínico não randomizado aberto; o grupo controle foi selecionado apenas de pacientes contraindicados a receber terapia por interferon; importantes características basais foram desbalanceadas entre os grupos; amostra grande e representativa de 814 pacientes, porém os desfechos são calculados com apenas 175 pacientes. O estudo não teve revisão por pares e foi publicado como preprint.
- c. Coorte com amostra foi retrospectiva; critérios inclusão de pacientes e seleção de tratamentos não definidos; ausência de padronização das intervenções recebidas; análises não consideraram potencial efeito de confundidores; sem informação se os avaliadores dos desfechos eram cegos. O estudo não teve revisão por pares e foi publicado como preprint.
- d. Alta heterogeneidade dos resultados (i²=88%) e alta variação no tamanho do efeito, principalmente entre os estudos não randomizados.

- e. No ECR pode ser que nem todos os pacientes incluídos tinham o diagnóstico positivo de COVID-19 (RT-PCR). Foram incluídos também pacientes com sinais / sintomas clínicos e achados de imagem suspeitos para COVID-19.
 f. No coorte retrospectivo pode ser que nem todos os pacientes incluídos tinham o diagnóstico positivo de COVID-19. Foram incluídos também pacientes com sinais / sintomas clínicos e achados de imagem suspeitos para COVID-19.
 g. Amostra pequena. GRADE considera que resultados de medidas dicotômicas que englobam certo risco ou benefício são precisos dentro do limite de 25% para dano ou benefício (IC95% 0,75 a 1,25).
 h. Amostra abaixo no número optimal de 400 pessoas por comparação para dados contínuos, o que seria uma estimativa conservadora.

Apêndice 6. Tabela com sumário dos resultados e certeza no conjunto de evidências diretas para SARS-CoV-2 da comparação interferon tipo I vs. umifenovir.

Qualidade da evidência							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Negatividade da carga viral									
1	Coorte retrospectivo	muito grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	Houve diferença entre os grupos a favor do grupo interveron ou combinação de interferon + umifenovir (p=0,002). Pacientes do grupo interferon demoraram 21,1 dias para negatividade da carga viral, já os pacientes do grupo umifenovir demoraram 27,9 dias. Pacientes que utilizaram ambos os fármacos no grupo combinação demoraram 20,3 dias para negatividade da carga viral.	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE

Explanations

- a. Estudo exploratório; amostra retrospectiva, pequena e não randomizada; número de participantes desigual entre os grupos de tratamento; dados demográficos desequilibrados para idade, sexo e comorbidades entre os grupos no baseline; apenas 7 pacientes foram alocados ao grupo interferon; houve junção dos grupos interferon e interferon associado a umifenovir, sem explicação prévia.
 b. Amostra abaixo no número optimal de 400 pessoas por comparação para dados contínuos, o que seria uma estimativa conservadora.

Apêndice 7. Tabela da Evidência à Decisão do *webapp* GRADEpro.

PERGUNTA

Interferon do tipo I combinado com outros fármacos vs. Cuidado padrão deve ser usado na profilaxia e tratamento da COVID-19?	
POPULAÇÃO:	COVID-19
INTERVENÇÃO:	Interferon tipo I combinado com outros fármacos
COMPARAÇÃO:	Cuidado padrão
PRINCIPAIS DESFECHOS:	Mortalidade; Eventos Adversos; Melhora Clínica; Tempo de internação; Alta hospitalar; Admissão em UTI; e Negatividade da carga viral.

AVALIAÇÃO

Efeitos desejáveis

Quão substanciais são os efeitos desejáveis?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

1- Profilaxia

- Do único estudo que avaliou profilaxia de interferon em indivíduos saudáveis para prevenção de Covid-19, uma série de casos (Meng et al., 2020): Nenhum participante desenvolveu Covid-19 ao longo dos 28 dias de avaliação, em ambos os grupos de alto ou baixo risco de exposição a pacientes infectados.

2- Tratamento

a) Interferon tipo I + ribavirina associado a cuidado padrão vs. cuidado padrão

- Mortalidade: Não há diferença entre os grupos, não houve mortalidade ao longo de 30 dias em nenhum dos dois grupos. Intervenção: 0; Controle: 0.

- Melhora clínica: Foi superior no grupo que recebeu interferon associado a ribavirina + cuidado padrão comparado ao cuidado padrão, mensurado por dois instrumentos diferentes.

Utilizando o instrumento NEWS2 para mensurar melhora clínica: Intervenção: 4 dias (IQR 3-8); Controle: 8 dias (IQR 7-9); HR= 3,9 (IC95% 1,7–9,2), p <0,0001

Utilizando o instrumento SOFA para mensurar melhora clínica: Intervenção: 3 dias (IQR 1-8); Controle: 8 dias (IQR 6,5-9); HR= 1,9 (IC95% 1,03–3,49), p =0,041

- Tempo de internação hospitalar: Resultado a favor do grupo da intervenção combinada comparado com o grupo cuidado padrão: Intervenção: 9 dias (IQR: 7-23); Controle :14,5 dias (IQR: 9,3-16); HR= 2,7 (1 ,2–6,1); p = 0,016.

- Tempo para negatividade da carga viral: Resultado a favor do grupo da intervenção combinada comparado com o grupo cuidado padrão: Intervenção: 7 dias (IQR 5-11); Controle: 12 dias (IQR 8-15); HR= 4,4 (IC95% 1,9–10,2), p = 0,001).

b) Interferon tipo I associado a cuidado padrão vs. cuidado padrão

- Mortalidade: Sumarizando em meta-análise o resultado foi a favor do grupo que recebeu interferon + cuidado padrão comparado a cuidado padrão [RR 0,38 (IC 95% 0,15 a 0,97; i2 = 84%).

- Melhora clínica: Não houve diferença entre os grupos para o tempo de melhora clínica. Intervenção: 9,7 dias (DP 5,8); Controle: 8,3 dias (DP 4,9); HR= 1,10; IC 0,64 a 1,87; p= 0,72).

-Internação hospitalar: Não houve diferença entre os grupos no tempo de internação hospitalar. Intervenção: 14,8 dias (DP 8,4); Controle: 12,2 dias (DP 7,5); p= 0,69.

- Alta hospitalar:

Davoudi-Monfared, E. et al., 2020 mostra que não houve diferença entre os grupos no percentual de alta hospitalar após 7 dias de acompanhamento [OR: 0,60 (IC 95% 0,21 a 1,69)], nem após 28 dias de acompanhamento [OR: 1,96 (IC 0,76 a 5,01)]. No entanto, houve superioridade do percentual de pacientes do grupo interferon [n=28 (66,6%), comparado ao grupo controle [n=17 (43,6%)] na alta hospitalar no tempo de 14 dias de acompanhamento.

Pereda et al. 2020 também encontrou maior percentual de alta hospitalar no grupo interferon [n=145 (95,4%)], comparado com o grupo controle [n=6 (26,1%; p < 0,01)].

- Admissão em UTI:

Davoudi-Monfared, E. et al., 2020 mostra que não houve diferença entre os grupos na admissão em UTI, sendo que 19 pacientes (45,2%) do grupo intervenção foram admitidos em UTI comparado com 23 pacientes (58,9%) do grupo controle; p= 0,25.

Pereda et al. 2020 mostrou um percentual inferior de pacientes do grupo intervenção admitidos em UTI [42 (5,5%)] comparado com 40 pacientes (75,5%) do grupo controle; p<0,001.

c) Interferon tipo I vs. umifenovir

- Negatividade da carga viral: Houve diferença entre os grupos a favor do grupo interferon e no grupo combinação de interferon + umifenovir comparado com o grupo umifenovir (p=0,002).

Pacientes do grupo interferon demoraram 21,1 dias para negatividade da carga viral, já os pacientes do grupo umifenovir demoraram 27,9 dias. Pacientes que utilizaram ambos os fármacos no grupo combinação demoraram 20,3 dias para negatividade da carga viral.

d) Séries de caso de interferon associado a cuidado padrão

- Mortalidade: Dastan et al., 2020: Não houve mortalidade ao longo de 14 dias; Peng et al., 2020: Não houve mortalidade no período do estudo de 8 de dezembro de 2019 a 29 de fevereiro de 2020.

-Internação hospitalar: Dastan et al., 2020: O tempo médio de internação foi de 16,8 dias (DP 3,4). Peng et al., 2020: O tempo médio de internação hospitalar foi de 10,57 dias (DP 3,22),

-VMI: Dastan et al., 2020: 3 pacientes (15%), necessitaram de ventilação mecânica não invasiva.

- Negatividade da carga viral: Dastan et al., 2020: após 10 dias quase todos os pacientes tiveram amostras negativas de RT-PCR, exceto dois pacientes (10%). Peng et al., 2020: O tempo médio para redução da carga viral foi em média de 6,4 dias.

Efeitos indesejáveis

Quão substanciais são os efeitos indesejáveis?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

1- Profilaxia

- Do único estudo que avaliou profilaxia de interferon em indivíduos saudáveis para prevenção de Covid-19 (Meng et al., 2020): foram relatados sintomas semelhantes aos da gripe; irritação local leve, como queimação e coceira; já as reações alérgicas como erupção cutânea, náusea, angústia no peito, palpitações e rubor, eram raras. Foi possível controlar todos os eventos adversos sem parar a medicação.

2- Tratamento

a) Interferon tipo I + ribavirina associado a cuidado padrão vs. cuidado padrão

- Eventos adversos: Não há diferença entre os grupos, relatados por 48% do grupo de combinação e 49% do grupo de controle. Nenhum evento adverso grave foi relatado. Os eventos adversos relatados foram: Náusea: Intervenção: 30 (35%); Controle: 13 (32%); Diarreia: Intervenção: 34 (40%); Controle: 18 (44%); e Febre: Intervenção: 32 (37%); Controle: 16 (39%).

b) Interferon tipo I associado a cuidado padrão vs. cuidado padrão

- Eventos adversos: Os eventos adversos foram relatados por 33% no grupo que recebeu interferon + cuidado padrão e 2,6% no grupo que recebeu cuidado padrão. Os eventos adversos relatados foram: Reações de hipersensibilidade: Intervenção: 1 (2,4%); Controle: 0 (0); Reações à injeção relacionadas ao IFN: Intervenção: 8 (19,0%); Controle: 0 (0); Problemas neuropsiquiátricos: Intervenção: 4 (9,5%); Controle: 0 (0); Hiperbilirrubinemia indireta: Intervenção: 1 (2,4%); Controle: 1 (2,6%) Não há diferença entre os grupos, relatados por 48% do grupo de combinação e 49% do grupo de controle.

c) Interferon tipo I vs. umifenovir

- Não foi avaliado

d) Séries de caso de interferon associado a cuidado padrão

- Dastan et al., 2020: relatou que não houve eventos adversos no segmento de 14 dias.

- Peng et al., 2020: 4 eventos adversos foram reportados (mas não teve grupo comparador): (3) pacientes com erupção cutânea; (5) pacientes com diarreia; e (1) paciente com toxicidade hematológica.

- No geral, os eventos adversos possíveis reportados foram: náusea, diarreia, febre, reações de hipersensibilidade, mais frequentes, assim como hiperbilirrubinemia indireta e problemas neuropsiquiátricos menos frequentes. Nenhum estudo relatou que foi necessário interferir o tratamento devido ao efeito colateral.

Certeza na evidência

Qual é a certeza geral na evidência sobre os efeitos?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

1- Profilaxia

- O corpo da evidência foi obtido por meio de uma série de casos com alto risco de viés (Meng et al., 2020). Para os estudos não comparativos, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa, para todos os desfechos mensurados (incidência de novos casos, incidência de sintomas de Covid-19 e eventos adversos). Isto devido a incerteza sobre o delineamento do estudo, sem grupo comparador e confundidores envolvidos e o tempo de segmento dos participantes ter sido pequeno.

2- Tratamento

- O corpo da evidência foi obtido por meio de dois ECRs, um estudo de intervenção não randomizado, dois estudos de coorte retrospectivos e duas séries de casos.

a) Interferon tipo I + ribavirina associado a cuidado padrão vs. Cuidado padrão

- Há baixa qualidade da evidência de que não há diferença entre os grupos para o desfecho mortalidade.

- Há baixa qualidade da evidência que o grupo Interferon+ribavirina associado a cuidado padrão é superior ao cuidado padrão para os desfechos: melhora clínica, tempo de internação e tempo para negatividade da carga viral.

- Há baixa qualidade da evidência que não há diferença entre os grupos para o desfecho eventos adversos.

b) Interferon tipo I associado a cuidado padrão vs. Cuidado padrão

- Há muito baixa qualidade da evidência que o grupo Interferon + cuidado padrão é superior ao cuidado padrão para o desfecho mortalidade.

- Há muito baixa qualidade da evidência que não há diferença entre os grupos para os desfechos alta hospitalar, admissão em UTI, melhora clínica e tempo de internação.

- Há baixa qualidade da evidência que não há diferença entre os grupos para o desfecho: eventos adversos.

c) Interferon tipo I vs. Umifenovir

- Há muito baixa qualidade da evidência que o grupo Interferon é superior umifenovir para o desfecho tempo para negatividade da carga viral.

d) Séries de caso de interferon associado a cuidado padrão

Para os estudos não comparativos, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa, para todos os desfechos mensurados (mortalidade, internação hospitalar, VMI e negatividade da carga viral). Isto devido a incerteza sobre o delineamento do estudo, sem grupo comparador e confundidores envolvidos, além de muitas co-intervenções ter sido incluídas nos dois estudos e não podemos atribuir o efeito observado apenas como eficácia do interferon

Viabilidade

A intervenção é viável de ser implementada?

EVIDÊNCIAS DE PESQUISA

- O procedimento para administração de interferon para pacientes com Covid-19 pode ser via injeção intramuscular, subcutâneo, via nebulização por aerossol e via gotas nasais do fármaco. Todas as formas de administração, são normalmente, realizadas com outros fármacos em ambiente hospitalar, não sendo necessários reajustes para que o tratamento seja realizado. Entretanto, é necessário que o procedimento seja feito por equipe experiente e que haja infraestrutura adequada para manejo de eventos adversos, caso ocorram;

- Será necessária criação de protocolos de uso interferon de acordo com o subtipo do medicamento (Beta ou Alfa), assim como as vias de administração (relatadas acima) e dosagem de acordo com a prescrição para cada perfil de paciente.