

Lopinavir/Ritonavir para Covid-19. Revisão sistemática rápida.

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

Autores:

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

Citar como: Pagano CGM, Sartor ITS, Stein C, Gräf DD, Matuoka JY, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Oliveira Jr HA, Riera R, Falavigna M, Colpani V. Lopinavir-Ritonavir para infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19). Revisão sistemática rápida. Disponível em:

<https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/08/05/lopinavir-ritonavir-para-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, 05 de agosto de 2020.

RESUMO

Contexto: A infecção por SARS-CoV-2 está contaminando milhões de pessoas ao redor do mundo. Não existem evidências que embasem o uso de um tratamento medicamentoso específico para o manejo da doença até o momento, embora diferentes alternativas, incluindo o uso da combinação de antivirais lopinavir/ritonavir (LR), estejam sendo investigadas. **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do antiviral LR no manejo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19). **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*), com busca realizada em 03 de junho de 2020. **Resultados:** Após o processo de seleção, oito estudos foram identificados: cinco coortes retrospectivos, dois ensaios clínicos randomizados (ECRs) e um ensaio clínico não-randomizado. Foram identificados também 23 protocolos de pesquisa em andamento. O risco de viés dos estudos foi considerado crítico para estudos comparativos não-randomizados e alto para os ECRs. **Conclusão:** Até o momento, a eficácia e a segurança do LR para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 são consideradas limitadas, dessa forma, à exceção de um contexto de uso compassivo ou de pesquisa clínica, o uso dessa combinação não é indicado para o manejo de pacientes com Covid-19. 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; Coronavirus; Lopinavir/Ritonavir

CONTEXTO

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada sobre casos de uma pneumonia de etiologia desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei na China. A Organização anunciou mais tarde, a detecção de um novo coronavírus – denominado SARS-CoV-2. A partir de então, a epidemia pela doença de coronavírus 2019 (Covid-19) se espalhou rapidamente pelo mundo, sendo declarada como pandemia em março de 2020 pela OMS (1).

Apesar de diversos medicamentos já aprovados para outras doenças serem cogitados como potenciais tratamentos para a Covid-19, não existem evidências que embasem o uso de um tratamento medicamentoso específico para o manejo da doença (1,2).

A combinação de lopinavir com ritonavir é utilizada como inibidor de protease viral no tratamento da infecção pelo HIV e tem sido proposta como antiviral potencial para o tratamento da SARS-CoV-2, devido a experiências prévias durante as epidemias de síndrome respiratória aguda grave (SARS) e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) (3–5).

Considerando a ausência de um tratamento antiviral eficaz comprovado para a Covid-19 e a crescentes publicações e registros de protocolos clínicos envolvendo lopinavir/ritonavir (LR), faz-se necessário avaliar as evidências disponíveis desta terapêutica.

A fim de avaliar cientificamente, e de modo imparcial, a tomada de decisão em saúde, foi desenvolvida uma revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*), para mapear e avaliar criticamente as melhores evidências existentes para utilização da combinação LR no tratamento de pacientes diagnosticados com Covid-19.

OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as evidências disponíveis sobre a eficácia e a segurança da combinação antiviral LR no manejo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19).

Pergunta estruturada (acrônimo PICO):

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

I (intervenção): lopinavir/ritonavir

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

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

MÉTODOS

Desenho e local

Esta foi uma revisão sistemática rápida (6,7) desenvolvida no Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV) em colaboração com a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC) e o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

Critérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participante

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

(b) Tipos de intervenção

Uso combinado de LR, independentemente da posologia utilizada.

(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.

Critérios para exclusão de estudos

Foram excluídos relatos e série de casos, estudos com qualquer delineamento em que o grupo intervenção, controle ou grupo comparador utilizava LR apenas em associação a outros medicamentos, ou ainda, estudos que não relacionavam o uso de LR com os desfechos de interesse.

Desfechos

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

Primários

- Mortalidade relacionada à infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19);
- Eventos adversos graves;
- Síndrome respiratória aguda por SARS-CoV-2 (Covid-19);
- Melhora clínica.

Secundários

- Mortalidade geral (por todas as causas);
- Internação em unidade de terapia intensiva;
- Necessidade de ventilação mecânica invasiva;
- Eventos adversos não graves;
- Qualidade de vida.

Terciários:

- Desfechos laboratoriais ou de exames de imagem;
- Tempo de internação hospitalar;
- Tempo de internação em unidade de terapia intensiva.

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);
- WHO - Global literature on coronavirus disease (<https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>).

Foi realizada busca eletrônica na seguinte base de literatura cinzenta:

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

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de registros de ensaios clínicos:

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

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **Anexo 1** Erro! Fonte de referência não encontrada.. Não foram utilizadas restrições de data ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. Foi utilizada restrição por idioma, sendo incluídas publicações em português, inglês e espanhol. Foi realizada busca adicional (livre) de validação no Google Scholar e no Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org>). As buscas foram realizadas no dia 03 junho de 2020. O histórico de datas de buscas está apresentado no **Anexo 2**.

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 um revisor, e todas as dúvidas resolvidas por consenso com um segundo pesquisador.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca, sendo os estudos potencialmente elegíveis pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade. O processo de seleção foi realizado por meio do gerenciador de referências bibliográficas Zotero (<https://www.zotero.org/>).

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 (8);
- Ensaio clínico não-randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I (9);
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I (9);

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. 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).

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 (10) 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 1138 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 464 referências duplicadas (referências idênticas) e 645 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 **Anexo 3** Erro! Fonte de referência não encontrada..

A leitura do texto completo de 29 referências selecionadas confirmou a elegibilidade de oito estudos, na segunda etapa de seleção. O fluxograma do processo de seleção está na **Figura 1**.

Após o processo de seleção, os seguintes estudos foram incluídos:

- Cinco estudos de coorte (11–15)
- Dois ensaios clínicos (16,17)
- Um ensaio clínico não-randomizado controlado (18)

Adicionalmente foram identificados 23 protocolos de estudos clínicos em andamento (**Anexo 4**).

Entre os estudos de coorte, dois foram publicados no formato *preprint* e entre os ensaios clínicos, um foi publicado no formato *preprint*.

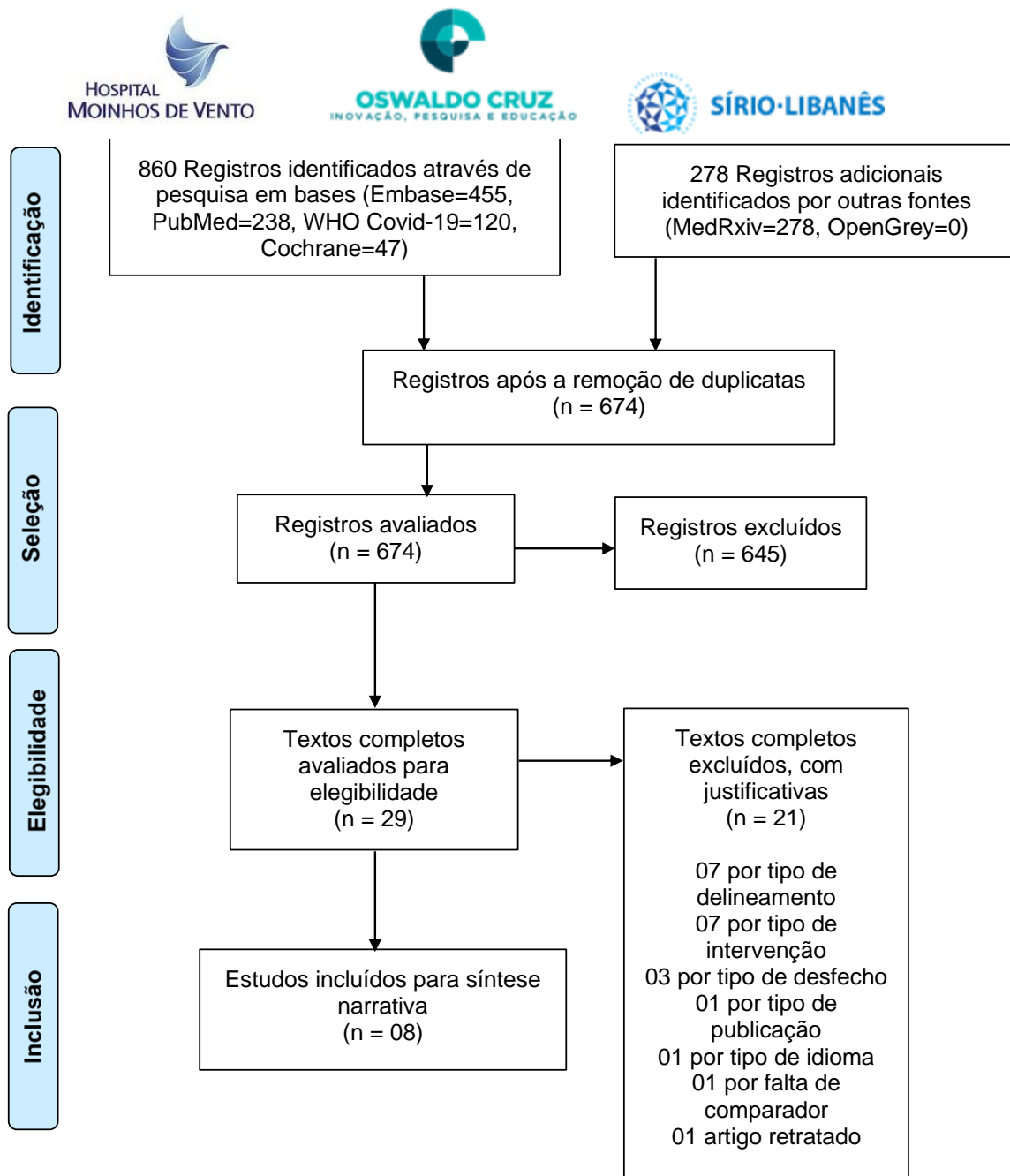


Figura 1 Fluxograma do processo de seleção de estudos

Resultados dos estudos incluídos

O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados dos oito estudos incluídos. Os detalhes dos protocolos clínicos em andamento estão apresentados no **Anexo 4**.

Dois protocolos já estão completos (NCT04343768 e NCT04276688), mas ainda sem resultados divulgados.

Resultados dos ensaios clínicos randomizados

Dois ECR avaliaram o uso de LR em pacientes com Covid-19: um ECR comparou LR *versus* cuidado padrão, sem o uso de outro antiviral (16) e um comparou do LR *versus* umifenovir (17). O estudo de Cao et al. é um ECR aberto com 199 pacientes que avaliou a eficácia da combinação LR associado aos cuidados padrão *versus* cuidados padrão. Resultados não demonstraram diferença entre os grupos para o tempo até a melhora clínica, definida como o tempo entre a randomização e a melhoria de dois pontos em uma escala ordinal de sete categorias ou a alta hospitalar (16). Também não houve diferença significativa nos demais desfechos secundários, como melhora do estado clínico e carga viral. Embora uma tendência na redução de mortalidade no dia 28, na duração da internação, e na estadia em UTI tenham sido apresentadas, essa redução não foi significativa. Em relação a segurança da droga, Cao et al. (16) apresenta maior taxa de eventos adversos grau III (grave) ou IV (risco à vida/limitante) para o grupo LR em relação ao controle de cuidados padrão

O estudo de Li et al., um ECR de três braços, avaliando 86 pacientes, comparou LR com umifenovir e controle sem antiviral. Não houve diferença significativa no tempo médio de negativação viral, nem melhora em desfechos clínicos entre os grupos (17).

Resultados do ensaio clínico não-randomizado

Um ensaio clínico não-randomizado (18) comparou LR *versus* favipiravir e incluiu 80 participantes. Este estudo observou menor tempo para negativação viral, melhora na tomografia de tórax e menor risco de eventos adversos com o uso do favipiravir (18).

Resultados dos estudos de coorte

Dos cinco coortes retrospectivos incluídos (11–15), quatro compararam a exposição a LR *versus* umifenovir (11–13,15) e um comparou a exposição a LR *versus* corticoesteroides (14).

Um coorte retrospectivo, com 504 pacientes, não observou redução da mortalidade entre os pacientes que utilizaram LR em relação ao grupo que não fez uso do LR (12). Entre os quatro estudos de coorte que avaliaram a carga viral ou o tempo para a negativação viral (11,14,15,17), um deles observou maior associação entre a redução de carga viral ou do tempo para negativação viral e a exposição a LR quando comparado aos corticosteroides (14).

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

Os ensaios clínicos randomizados, quando avaliados pela ferramenta de risco de viés da Cochrane, apresentaram qualidade metodológica moderada a baixa, devido à falta de sigilo da alocação, falta de cegamento e presença de relato de desfechos incompletos (**Quadro 2 e Quadro 3**).

Os estudos comparativos não-randomizados apresentaram qualidade metodológica limitada, devido a fatores de confusão, seleção da amostra, viés de classificação da intervenção e perda de informação.

Certeza no conjunto final das evidências

Foi utilizada a metodologia GRADE para avaliar a certeza da evidência para os desfechos de interesse dessa revisão. A certeza da evidência foi considerada muito baixa para todos os desfechos incluídos, principalmente devido à imprecisão e risco de viés dos estudos que contribuíram para as análises. A tabela resumo com os achados dos estudos e as justificativas da avaliação estão apresentadas no **Anexo 5**.

Quadro 1 Aspectos metodológicos e principais achados dos estudos incluídos

Estudo	Desenho de Estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
Cai Q, et al., 2020 (18)	Ensaio clínico não-randomizado aberto	<ul style="list-style-type: none"> 80 pacientes com diagnóstico de Covid-19 Pacientes elegíveis após o início do estudo foram incluídos no grupo de tratamento com FPV. Pacientes tratados com LR em período anterior ao estudo foram utilizados como grupo controle. Tempo de seguimento de 14 dias. 	<ul style="list-style-type: none"> LR (400 mg/ 100 mg, 2 vezes por dia), até confirmação de depuração viral ou até 14 dias de tratamento (n=45). 	<ul style="list-style-type: none"> FPV (1600 mg, 2 vezes no dia, no 1º dia e após, 600 mg, 2 vezes por dia), até confirmação de depuração viral ou até 14 dias de tratamento (n=35). 	<ul style="list-style-type: none"> Tempo médio de negatificação da carga viral (em dias) LR <i>versus</i> FPV: 11 (IQR 8-13) <i>versus</i> 4 (IQR 2.5-9) dias; P<0,001. Taxa de melhora da TC de tórax em 14 dias LR <i>versus</i> FPV: 28/45 (62,2%) <i>versus</i> 32/35 (91,4%); P=0,004. Não houve diferença significativa para taxa de melhora do TC de tórax em 4 e 8 dias após início do tratamento. Análise multivariada: <ul style="list-style-type: none"> Melhora de TC de tórax OR: 3,190; (IC95%: 1,041-9,78), a favor de FPV. Depuração viral 	National Science and Technology Major Project, Sanming Project of Medicine in Shenzhen, Shenzhen Science and Technology Research and Development Project, China Postdoctoral Science Foundation, Guangdong Special Fund for Science and Technology Innovation Strategy in 2020, e Science and Technology Emergency Project for the prevention and control of the novel coronavirus by the Department of Science and Technology of Guangdong Province.

Estudo	Desenho de Estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<p>HR: 3,434 (IC95%: 1,162-10,148), a favor de FPV.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de reações adversas LR <i>versus</i> FPV: 55,56% <i>versus</i> 11,43%; P<0,001. • No grupo FPV, dois pacientes apresentaram diarreia, um apresentou lesão hepática e um apresentou dieta deficiente. • No grupo LR, cinco pacientes apresentaram diarreia, cinco apresentaram vômito, seis náusea, quatro erupção cutânea, três apresentaram lesão hepática e dois, dor no peito e palpitações. 	
Cao B, et al., 2020 (16)	Ensaio clínico randomizado aberto	<ul style="list-style-type: none"> • 199 pacientes com diagnóstico de Covid-19 • 99 pacientes foram randomizados para LR associado a cuidados padrão e 	<ul style="list-style-type: none"> • LR (400 mg/100 mg) associado a cuidados padrão 	<ul style="list-style-type: none"> • Cuidados padrão (controle): suplementação de oxigênio, ventilação não invasiva e invasiva, antibiótico, suporte vasopressor, terapia de substituição renal e oxigenação por 	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo até a melhora clínica HR=1,31 (95% IC 0,95; 1,85), P=0,09; • Tempo até a piora clínica HR=1,01 (95% IC 0,76; 1,34). • Mortalidade 	Major Projects of National Science and Technology on New Drug Creation and Development (2020ZX09201001) e (2020ZX09201012); Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS) Emergency Project of Covid-19

Estudo	Desenho de Estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
		<p>100 para cuidados padrão por 14 dias.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguimento até 28 dias. 		<p>membrana extracorpórea (ECMO). Aplicados se necessário.</p>	<p>LR <i>versus</i> cuidado padrão: 19,2% <i>versus</i> 25,0%; diferença, -5,8%; 95% IC, (-17,3; 5,7).</p> <p>Estadia em UTI (mediana, dias) LR <i>versus</i> padrão: 6 <i>versus</i> 11; diferença, -5 dias; (95% CI, -9; 0);</p> <p>Tempo desde a randomização à alta (mediana, dias) LR <i>versus</i> padrão: 12 <i>versus</i> 14; diferença, 1 dia; (95% CI, 0; 3.);</p> <p>% de melhora clínica aos 14 dias, mediana LR <i>versus</i> padrão: 45,5% <i>versus</i> 30,0%; diferença, 15,5%; (95% CI, 2,2; 28,8).</p> <p>Carga viral aos 14 dias (log₁₀ cópias/mL (DP)) LR <i>versus</i> padrão: 4,4±2,0 <i>versus</i> 3,7±2,1).</p> <p>% Pacientes com RNA SARS-CoV-2 LR <i>versus</i> padrão: dia 5, 34,5% <i>versus</i> 32,9%;</p>	<p>(2020HY320001); e National Science Grant for Distinguished Young Scholars (81425001/H0104)</p>

Estudo	Desenho de Estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<p>dia 10, 50,0% <i>versus</i> 48,6%; dia 14, 55,2% <i>versus</i> 57,1%; dia 21, 58,6% <i>versus</i> 58,6%; dia 28, 60,3% <i>versus</i> 58,6%.</p> <p>Evento adverso grau III ou IV, LR <i>versus</i> padrão, N (%) Qualquer: 20 (21,1) <i>versus</i> 11 (11,1); Linfopenia: 12 (12,6) <i>versus</i> 5 (5,1); Evento grave: 17 (17,9) <i>versus</i> 31 (31,3); Falha respiratória ou SARA: 12 (12,6) <i>versus</i> 27 (27,3); Dano renal agudo: 2 (2,1) <i>versus</i> 5 (5,1); Infecção secundária: 1(1,1) <i>versus</i> 6 (6,1)</p>	
Li Y, et al., 2020 (17)	Ensaio clínico randomizado	<ul style="list-style-type: none"> 86 pacientes com diagnóstico de Covid-19 leve/moderado. Seguimento até 21 dias. 	<ul style="list-style-type: none"> LR (400 mg/100 mg a cada 12 horas) de 7 a 14 dias. (n=34). Suplementação de oxigênio, se necessário. 	<ul style="list-style-type: none"> UMI (200 mg por dia) de 7 a 14 dias (n=35) Suplementação de oxigênio, se necessário. Controle: sem medicamento antiviral (n=17). 	<ul style="list-style-type: none"> Tempo para negatificação da carga viral em dias: 8,5 dias (IQR, 3-13) no grupo LR; 7 dias (IQR, 3-10,5) no grupo UMI e 4 (IQR, 3-10,5) no grupo controle 	Project 2018ZX10302103-002, 2017ZX10202102-003-004 e Infectious Disease Specialty of Guangzhou High-level Clinical Key Specialty.

Estudo	Desenho de Estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<p>Sem diferença estatística entre os grupos (P=0,751, Potência=0,47).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taxa de negatificação de carga viral após 7 e 14 dias: Não houve diferença significativa entre os grupos para a conversão • Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os demais desfechos secundários (taxa de paciente sem febre, taxa de alívio de tosse, taxa de deterioração do estado clínico, melhora de CT de tórax). 	
Liu Q, et al., 2020 (12)	Coorte retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> • 504 pacientes de 3 hospitais com diagnóstico de Covid-19. 	<ul style="list-style-type: none"> • 259 pacientes receberam LR. • As doses não foram descritas. • Não relata tempo de tratamento. 	<ul style="list-style-type: none"> • 257 pacientes receberam UMI; • 66 pacientes receberam oseltamivir; • Outras intervenções foram administradas nos pacientes, mas não 	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidade: UMI <i>versus</i> não uso: 7,0% <i>versus</i> 24,7%; OR: 0,230 (IC 95%: 0,124-0,411). Oseltamivir <i>versus</i> não uso: 12,2% <i>versus</i> 16,21%; OR: 0,713 (IC95%: 0,282-1,589). LR <i>versus</i> não uso: 14,29% <i>versus</i> 17,14%; 	Não descrito

Estudo	Desenho de Estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
				foram avaliados individualmente no estudo: cloroquina, hidroxiclороquina, favipiravir, corticoides, ganciclovir, imunoglobulina, albumina, oxigênio, ventilação.	<p>OR: 0,806 (IC95%: 0,483-1,341)</p> <ul style="list-style-type: none"> Redução média do tamanho da lesão pulmonar (TC): (n=326 sobreviventes) UMI (209 pacientes) <i>versus</i> não uso (117 pacientes): 46,43% (DP± 29,00) <i>versus</i> 36,80% (DP± 24,95); Oseltamivir (55 pacientes) <i>versus</i> não uso (271 pacientes): 41,18% <i>versus</i> 43,34%. LR (186 pacientes) <i>versus</i> não uso (140 pacientes): 37,26% <i>versus</i> 50,56%. 	
Shi X, et al., 2020 (13)	Coorte retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> 184 pacientes com pneumonia por Covid-19 e foram divididos em 7 grupos. 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento com ciclo de 5 dias para todos os grupos. Grupo LR (doses: LR: 400 mg/ 100 mg ,2 comprimidos, 2 vezes / dia) 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento com ciclo de 5 dias para todos os grupos. Grupo UMI Grupo UMI + LR Grupo Interferon 	<ul style="list-style-type: none"> Idade entre 15 e 84 anos (média de 49 e DP±15 anos). Resultados de imagem por TC antes e após o tratamento: Não foi demonstrada diferença significativa na alteração do volume de pneumonia nos resultados de imagem 	Shanghai Shenkang Hospital Development Center Funding e National Natural Science Foundation of China

Estudo	Desenho de Estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
				<ul style="list-style-type: none"> • Grupo Interferon + LR • Grupo Interferon + Darunavir • Doses: UMI: 200 mg, 3 vezes / dia; Interferon e interferon-$\alpha 2\beta$: aerossol por inalação, 100.000 U kg, 2 vezes / dia; LR: 400 mg/ 100 mg ,2 comprimidos, 2 vezes / dia; Darunavir: 1 comprimido, 1 vez / dia. 	<p>por TC entre os grupos (P=0,151). Não houve diferença significativa na proporção de resolução de pneumonia entre os grupos após o ciclo de tratamento de 5 dias (P=0,116).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tempo de internação hospitalar Não houve diferença significativa no tempo de internação entre os grupos (P=0,355). • Sintomas clínicos e exames laboratoriais na alta 7/184 (4%) apresentaram tosse leve na alta, sem demais sintomas. 35/184 (19%) pacientes apresentavam função hepática anormal (ALT ou AST acima da faixa normal) 8/184 (4%) pacientes apresentaram aumento na contagem de leucócitos 	

Estudo	Desenho de Estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					11/184 (6%) pacientes apresentaram aumento na contagem de neutrófilos.	
Yan D, et al., 2020 (14)	Coorte retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> 120 pacientes com diagnóstico de SARS-CoV-2. 	<ul style="list-style-type: none"> LR (400 mg/100 mg duas vezes por dia) por 10 dias ou mais, de acordo com as recomendações do Guideline Chinês para COVID-19. O uso de (ao menos) uma dose de LR foi definida como exposição ao medicamento. (n=78). 	<ul style="list-style-type: none"> Corticosteroide s sistêmicos. (n=54). 45% receberam tratamento. 	<ul style="list-style-type: none"> Média de duração da detecção viral: LR <i>versus</i> controle: 22 (IQR18-29) <i>versus</i> 28,5 (IQR 19,5-38) dias; (P=0,02). Média de duração da detecção viral para pacientes que iniciaram tratamento após 10 dias do início dos sintomas: LR ≤10 dias <i>versus</i> LR >10 dias: 19 <i>versus</i> 27,5 dias; (P<0,001). LR <i>versus</i> controle: 27,5 <i>versus</i> 28,5 dias; (P=0,86). Idade (OR: 1,03 - IC95% 1,00-1,05; P=0,03) e o não tratamento com LR (OR: 2,42, IC 95% 1,10-5,36; P=0,029) foram fatores de risco independentes para o prolongamento (>23 dias) de detecção viral na análise de 	Sem financiamento

Estudo	Desenho de Estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					regressão logística multivariada.	
Ye X, et al., 2020 (15)	Coorte retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> • 47 pacientes com diagnóstico de Covid-19. • Idade entre 5 e 68 anos. • Tempo de seguimento: 10 dias. 	<ul style="list-style-type: none"> • LR (800/200 mg por dia) combinado com medicamentos adjuvantes: interferon (10 milhões UI diariamente); • Não cita tempo de tratamento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Umifenovir (400 mg 3 vezes ao dia); Metoxifenamina (1 comprimido para > 8 anos e <15 anos, 2 comprimidos para >15 anos, 3 vezes ao dia); Moxifloxacina (400 mg) e cápsulas de eucaliptol limoneno e pineno (n=42). • Controle apenas os medicamentos chamados de adjuvantes. 	<ul style="list-style-type: none"> • A temperatura corporal dos pacientes foi monitorada por 10 dias desde o início do tratamento. No grupo que recebeu LR, a temperatura corporal diminuiu mais rapidamente do que no grupo controle, mas não houve diferença significativa ($P>0,05$). • Entre os que apresentaram temperatura corporal superior a $37,5^{\circ}\text{C}$ na admissão, os que receberam LR retornaram à temperatura corporal normal em um tempo menor (grupo teste: $4,8 \pm 1,94$ dias <i>versus</i> grupo controle: $7,3 \pm 1,53$ dias, $P=0,0364$). • A proporção de exames laboratoriais anormais foi maior para o grupo controle (dados 	Zhejiang Natural Science Foundation, Medical Science and Technology Project of Zhejiang Province e Ruian Science and Technology Bureau

Estudo	Desenho de Estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<p>estatísticos incompletos).</p> <ul style="list-style-type: none"> A detecção do RNA do coronavírus foi negativa em um período de tempo mais curto nos pacientes que receberam LR ($7,8 \pm 3,09$ dias <i>versus</i> grupo controle: $12,0 \pm 0,82$ dias, $P=0,0219$). 	
Zhu Z, et al., 2020 (11)	Coorte retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> 55 pacientes com diagnóstico de Covid-19. Nenhum dos pacientes desenvolveu pneumonia grave ou ARDS. 	<ul style="list-style-type: none"> LR (400 mg/100 mg a cada 12 horas) por 7 dias. 	<ul style="list-style-type: none"> UMI (200 mg, 2 a 3 vezes por dia) por 7 dias. 	<ul style="list-style-type: none"> 34 pacientes receberam LR com média de idade de 40,5 anos (IQR: 34,8-52,3) e 16 receberam UMI com média de idade: 26,5 anos (IQR: 23,3-52,5). No 7º dia após a admissão, a carga viral foi indetectável em 50% dos pacientes que receberam UMI e em 23,5% dos pacientes tratados com LR. No dia 14 após a admissão, a carga viral foi indetectável em todos os pacientes do grupo UMI, e detectável em 44,1% dos pacientes 	Natural Science Foundation of Jiangsu Province e Science and Technology Project of Changzhou

Estudo	Desenho de Estudo	População	Intervenção	Comparador	Resultados	Financiamento
					<p>que receberam LR (P<0,01).</p> <ul style="list-style-type: none"> Três pacientes no grupo LR e três no grupo UMI apresentaram nível elevado (<125 U / L) de ALT na primeira semana de admissão ($\chi^2 = 0,047$; P=0,99). 	

Legenda: Ct: valor limite do ciclo; FPV: favipiravir; HQ: Hidroxicloroquina; HR: Hazard Ratio; INF beta-1b: interferon beta-1b; IQR: intervalo interquartilico; LR: Lopinavir/Ritonavir; NEWS 2: National Early Warning Score 2; OR: odds ratio; PCR: Proteína C Reativa; RBV: ribavirina; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; SRDA: Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; UMI: umifenovir; UTI: unidade de terapia intensiva.

Qualidade metodológica e risco de viés dos estudos incluídos

O julgamento do risco de viés dos estudos incluídos, bem como suas justificativas, está apresentado nos **Quadro 2, Quadro 3.**

Quadro 2 Risco de viés dos estudos não randomizados (ferramenta ROBINS-I)

Domínio / estudos	Cai et al., 2020	Ye et al., 2020	Zhu et al., 2020	Shi et al., 2020	Liu et al., 2020	Yan et al., 2020
Viés devido a fatores de confusão	MODERADO Apresenta alguns confundidores. Apresenta análise multivariada.	CRÍTICO Não apresenta análise multivariada. Logo, não se sabe se outros fatores que poderiam interferir na resposta ao tratamento estariam presentes.	CRÍTICO Não apresenta análise multivariada. Logo, não se sabe se outros fatores que poderiam interferir na resposta ao tratamento estariam presentes.	CRÍTICO Não apresenta análise multivariada. Logo, não se sabe se outros fatores que poderiam interferir na resposta ao tratamento estariam presentes.	SÉRIO Algumas características basais foram desbalanceadas entre os grupos. Realizada análise multivariada.	MODERADO Apresenta alguns confundidores. Apresenta análise multivariada.
Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	SÉRIO Os participantes incluídos foram selecionados de um mesmo hospital. O ensaio clínico foi não-randomizado e não é possível saber se a seleção foi livre de vieses, porém foi realizada análise de ajustamento	CRÍTICO A seleção dos participantes está fortemente associada à intervenção. Não apresenta análise de ajustamento	CRÍTICO Os participantes incluídos não foram selecionados de um mesmo hospital. O estudo foi retrospectivo não sendo possível saber se a seleção foi livre de vieses.	CRÍTICO Os participantes incluídos foram selecionados de um mesmo hospital. O estudo foi retrospectivo não sendo possível saber se a seleção foi livre de vieses.	MODERADO O início da intervenção não coincide para todos participantes, porém foi realizada análise de ajustamento.	CRÍTICO Os participantes incluídos não foram selecionados de um mesmo hospital. O estudo foi retrospectivo não sendo possível saber se a seleção foi livre de vieses.

Domínio / estudos	Cai et al., 2020	Ye et al., 2020	Zhu et al., 2020	Shi et al., 2020	Liu et al., 2020	Yan et al., 2020
Viés na classificação das intervenções	MODERADO Alguns aspectos das atribuições do status de intervenção foram determinados retrospectivamente.	CRÍTICO Há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização	CRÍTICO O estudo foi retrospectivo e há probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas durante a hospitalização
Viés devido a desvio das intervenções	BAIXO Não houve desvios das intervenções.	NÃO INFORMADO Nenhuma informação é relatada sobre desvio em relação à intervenção pretendida.	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento	NÃO INFORMADO Por ser um estudo retrospectivo de avaliação de prontuários não se exclui a possibilidade de desequilíbrio quanto à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento	NÃO INFORMADO Nenhuma informação é relatada sobre desvio em relação à intervenção pretendida.	NÃO INFORMADO Nenhuma informação é relatada sobre desvio em relação à intervenção pretendida.
Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	MODERADO As razões das perdas dos participantes diferem ligeiramente entre os grupos de intervenção	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes.	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes.	CRÍTICO Nenhuma informação é relatada sobre dados ausentes.	BAIXO Todos os pacientes incluídos tiveram os desfechos de interesse do estudo avaliados.

Domínio / estudos	Cai et al., 2020	Ye et al., 2020	Zhu et al., 2020	Shi et al., 2020	Liu et al., 2020	Yan et al., 2020
Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	ALTO Estudo aberto. Os desfechos avaliados são influenciados pelo conhecimento da intervenção.	MODERADO Estudo aberto. A avaliação de exames laboratoriais é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	MODERADO Estudo aberto. A avaliação de exames laboratoriais é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	MODERADO Estudo aberto. A avaliação de desfechos duros como hospitalização e exames laboratoriais é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção	MODERADO Estudo aberto. A avaliação de desfechos duros como mortalidade é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção.	MODERADO Estudo aberto. A avaliação de exames laboratoriais é pouco influenciada pelo conhecimento da intervenção.
Viés relacionado ao relato dos desfechos	MODERADO Ensaio clínico não-randomizado. Estudo possui protocolo e apresenta os resultados propostos no protocolo.	CRÍTICO Estudo sem protocolo, retrospectivo e que não descreve claramente seleção da amostra; não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	CRÍTICO Estudo sem protocolo, retrospectivo e que não descreve claramente seleção da amostra; não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	CRÍTICO Estudo sem protocolo, retrospectivo e que não descreve claramente seleção da amostra; não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	CRÍTICO Estudo sem protocolo, retrospectivo e que não descreve claramente seleção da amostra; não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos	CRÍTICO O estudo não apresenta protocolo para identificação de desfechos previstos. Não foi identificado potencial viés no relato dos desfechos escolhidos.
Viés geral	SÉRIO	CRÍTICO	CRÍTICO	CRÍTICO	CRÍTICO	CRÍTICO

- *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 3 Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos (Tabela de Risco de Viés da Cochrane).

Domínio/Estudo	Li Y, et al., 2020	Cao B, et al., 2020
Geração da sequência de alocação	BAIXO Os números da randomização foram gerados por computador.	BAIXO Randomização por blocos de quatro estratificada por condição respiratória.
Sigilo de alocação	BAIXO O sigilo foi mantido por um sistema online.	BAIXO O sigilo foi mantido por um sistema online.
Mascaramento de participantes/equipe	ALTO O estudo foi cegado para os participantes, médicos e radiologistas que revisaram os dados e imagens radiológicas, mas aberto para médicos que recrutaram pacientes e equipe de pesquisa.	ALTO Estudo aberto. É possível que o conhecimento da atribuição do tratamento possa ter influenciado a tomada de decisão clínica, o que poderia afetar as medidas da escala ordinal utilizadas.
Mascaramento do avaliador dos desfechos	BAIXO O estudo foi cegado para médicos e radiologistas que revisaram os dados e imagens radiológicas.	ALTO Os autores foram responsáveis pela compilação e análise dos dados

Dados incompletos de desfechos	BAIXO Não houve perdas	BAIXO As perdas (<10%) foram balanceadas nos grupos e foi utilizada análise adequada
Relato seletivo dos desfechos	BAIXO Todos os desfechos planejados foram avaliados conforme descrito no protocolo. (NCT04252885)	BAIXO Os desfechos planejados foram avaliados conforme descrito no protocolo, exceto tempo em oxigenoterapia (ChiCTR2000029308)
Outras fontes de viés	INCERTO O estudo foi interrompido antes de completar a amostra calculada (n = 125) e não estamos certos sobre o impacto deste fato nos resultados encontrados.	BAIXO Nenhum outro viés detectado.

DISCUSSÃO

Esta revisão rápida identificou oito estudos com dados disponíveis sobre o uso de LR em pacientes com diagnóstico da Covid-19.

A melhor evidência encontrada até o momento mostra que não houve superioridade do uso da combinação de LR para o tratamento de pacientes com pneumonia por Covid-19 (16). Com base no ensaio clínico de Cao et al. (16), o LR não reduziu a mortalidade significativamente quando comparado ao grupo que não utilizou o medicamento. O estudo de coorte que avaliou este desfecho também não demonstrou essa associação (12).

Um ensaio clínico randomizado com três braços (qualidade da evidência muito baixa), que avaliou o tempo de negatificação viral e melhora clínica, demonstrou que não houve superioridade de LR *versus* umifenovir ou cuidado padrão para o tratamento de pacientes com sintomas leves e moderados de Covid-19 (17).

Um estudo observacional incluído nessa revisão mostrou que o uso de LR parece ser inferior à sua associação a outros antivirais, como umifenovir e interferon quanto a melhora da pneumonia (13). Ademais, um ensaio clínico não-randomizado mostrou inferioridade do LR em relação ao favipiravir para o tempo de depuração viral e melhora na tomografia de tórax (18). No entanto, devido ao baixo nível de evidência, esses achados não devem ser aplicados na prática clínica.

O LR é atualmente recomendado pela Organização Mundial da Saúde como tratamento de segunda linha para o HIV (3,22). Seus efeitos adversos são muito comuns e incluem distúrbios gastrointestinais, principalmente diarreia, além disso, as interações medicamentosas com LR também são comuns devido à inibição do citocromo P450, fatores que dificultam a adesão na prática clínica (22).

Dessa forma, considerando a necessidade de orientação aos profissionais envolvidos no tratamento dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, e a falta de evidências suficientes para recomendar o uso de LR para Covid-19, diretrizes recentes de sociedades médicas brasileiras

relevantes, assim como a OMS, recomendam que a terapia seja utilizada apenas no contexto de estudos de pesquisa devidamente registrados, aprovados e aceitáveis eticamente (2,23).

Os estudos encontrados nesta revisão apresentam vieses importantes ao estimarem os efeitos de intervenções em saúde. É necessário que os riscos e benefícios potenciais sejam cuidadosamente ponderados em cada situação.

Como pontos fortes, esta revisão seguiu um alto rigor metodológico em todo o processo de identificação, seleção e análise crítica de estudos. As estratégias de busca foram altamente sensíveis, foram realizadas buscas adicionais em bases de literatura cinzenta, *preprint* e busca manual.

Como limitações desta revisão, sinaliza-se que devido ao caráter emergente da pandemia e da necessidade de respostas rápidas, o protocolo desta revisão não foi registrado na plataforma PROSPERO. Para tentar mitigar o risco de viés de publicação associado à ausência deste registro, o protocolo desta revisão tem seguido os mesmos métodos utilizados na série de revisões sistemáticas rápidas elaboradas pelo mesmo grupo de pesquisadores, com o processo de seleção dos estudos realizado por um revisor, e todas as dúvidas resolvidas com um segundo pesquisador.

A certeza no conjunto final de evidências desta revisão é baixa devido a limitações dos estudos incluídos e o benefício do uso do LR demonstrado até o momento é bastante limitado. Ensaios clínicos amplos, com maior número de pacientes, são necessários para oferecer evidências robustas. Conforme veiculado na página oficial do ensaio clínico randomizado RECOVERY (NCT04381936), em 25 de junho de 2020 o Comitê Independente de Monitoramento de Dados conduziu uma revisão rotineira dos dados emergentes e recomendou que os investigadores-principais não fossem cegados aos resultados do braço LR. Em 29 de junho o Comitê Gestor do estudo concluiu que não há benefício do uso de LR em pacientes hospitalizados com Covid-19, portanto a randomização para o tratamento com LR foi encerrada. Um total de 1596 pacientes foram randomizados para LR e comparados com 3376 pacientes randomizados apenas para os cuidados habituais. Desses pacientes, 4% necessitaram de ventilação mecânica invasiva quando entraram no estudo, 70% necessitaram oxigênio sozinho e 26% não necessitaram de intervenção respiratória. Não houve diferença significativa na mortalidade em 28 dias (22,1% LR *versus* 21,3% cuidados usuais; RR=1,04 [0,91-1,18, intervalo de confiança de 95%]; P=0,58) e os

resultados foram consistentes em subgrupos diferentes. Também não houve evidência de benefício quanto ao risco de progressão para ventilação mecânica ou tempo de internação hospitalar. Na próxima edição desta revisão rápida estes dados serão considerados.

Como implicações para a prática, pontua-se que pelo menos 23 ensaios clínicos estão sendo conduzidos. Com os 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 da combinação de LR para pacientes com Covid-19.

CONCLUSÕES

Essa revisão sistemática rápida identificou oito estudos com dados disponíveis e 23 protocolos registrados em andamento que se propõem a avaliar os efeitos da associação de LR no paciente com infecção pela Covid-19. Até o momento, a eficácia e a segurança dessa intervenção para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas limitadas, dessa forma, à exceção de um contexto de uso compassivo ou de pesquisa clínica, o uso do LR não é indicado para o manejo de pacientes com Covid-19. Espera-se que os resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento possam reduzir esta incerteza para orientar a tomada de decisão.

REFERÊNCIAS

1. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. [citado 15 de junho de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
2. Seguridad de los pacientes con COVID-19 en relación con el uso de medicamentos sin evidencia científica sobre su beneficio - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 15 de junho de 2020]. Disponível em: <http://www.paho.org/es/documentos/seguridad-pacientes-con-covid-19-relacion-con-uso-medicamentos-sin-evidencia-cientifica>
3. Yao T-T, Qian J-D, Zhu W-Y, Wang Y, Wang G-Q. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. J Med Virol. 27 de fevereiro de 2020;

4. Chan JFW, Chan K-H, Kao RYT, To KKW, Zheng B-J, Li CPY, et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect.* dezembro de 2013;67(6):606–16.
5. Chu C, Cheng V, Hung I, Wong M, Chan K, Chan K, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* março de 2004;59(3):252–6.
6. Schünemann HJ, Moja L. Reviews: Rapid! Rapid! Rapid! ...and systematic. *Syst Rev.* 14 de janeiro de 2015;4(1):4.
7. WHO | Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 15 de junho de 2020]. Disponível em: <http://www.who.int/alliance-hpsr/resources/publications/rapid-review-guide/en/>
8. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. [citado 15 de junho de 2020]. Disponível em: [/handbook/current](#)
9. 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* [Internet]. 12 de outubro de 2016 [citado 15 de junho de 2020];355. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
10. 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.* 24 de abril de 2008;336(7650):924–6.
11. Zhu Z, Lu Z, Xu T, Chen C, Yang G, Zha T, et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect.* 10 de abril de 2020;
12. Liu Q, Fang X, Tian L, Chen X, Chung U, Wang K, et al. The effect of Arbidol Hydrochloride on reducing mortality of Covid-19 patients: a retrospective study of real world data from three hospitals in Wuhan. *medRxiv.* 17 de abril de 2020;2020.04.11.20056523.
13. Shi X, Lu Y, Li R, Tang Y, Shi N, Song F, et al. Evaluation of Antiviral Therapies for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in Shanghai, China. *J Med Virol* [Internet]. [citado 25 de maio de 2020];n/a(n/a). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25893>
14. Yan D, Liu X-Y, Zhu Y-N, Huang L, Dan B-T, Zhang G-J, et al. Factors associated with prolonged viral shedding and impact of Lopinavir/Ritonavir treatment in hospitalised non-critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J.* 19 de maio de 2020;
15. Ye X-T, Luo Y-L, Xia S-C, Sun Q-F, Ding J-G, Zhou Y, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(6):3390–6.

16. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G., et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787–99.
17. Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and Safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in Adult Patients with Mild/Moderate COVID-19: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Med.* 2020;1:1–9.
18. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering [Internet].* 18 de março de 2020 [citado 25 de maio de 2020]; Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631>
19. Dorward J, Gbinigie K. Lopinavir/ritonavir: A rapid review of effectiveness in COVID-19. 14 de abril de 2020 [citado 15 de junho de 2020]; Disponível em: <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/1087>
20. Falavigna M. Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. [citado 28 de maio de 2020]; Disponível em: <http://rbti.org.br/listar-ahead-of-print>
21. Lan X, Shao C, Zeng X, Wu Z, Xu Y. Lopinavir-ritonavir alone or combined with arbidol in the treatment of 73 hospitalized patients with COVID-19: a pilot retrospective study. *medRxiv.* 29 de abril de 2020;2020.04.25.20079079.
22. Deng L., Li C., Zeng Q., Liu X., Li X., Zhang H., et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect [Internet].* 2020;((Deng L.; Li C.; Liu X.; Li X.; Zhang H.; Hong Z., hongzhs@mail.sysu.edu.cn; Xia J., xiajinyu@mail.sysu.edu.cn) Department of Infectious Diseases, the Fifth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, 52 East Meihua Road, Zhuhai, Guangdong Province, China). Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2005279769>
23. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, 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. *The Lancet [Internet].* 8 de maio de 2020 [citado 25 de maio de 2020];0(0). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31042-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31042-4/abstract)
24. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med [Internet].* 13 de maio de 2020 [citado 25 de maio de 2020]; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7219361/>
25. Gheysarzadeh A., Sadeghifard N., Safari M., Balavandi F., Falahi S., Kenarkoobi A., et al. Report of five nurses infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 during patient care: case series. *New Microbes New Infect [Internet].* 2020;36((Gheysarzadeh A.) Clinical Microbiology Research Centre, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran).

Disponível em:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2006017173>

26. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2020; Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2)
27. Diurno F, Numis FG, Porta G, Cirillo F, Maddaluno S, Ragozzino A, et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4040–7.
28. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020;80(6):e14–8.
29. WEI R, ZHENG N, JIANG X, MA C, XU X, LIU S, et al. Early antiviral therapy of abidor combined with lopinavir/ritonavir and re-combinant interferon α -2b in patients with novel coronavirus pneumonia in Zhejiang: A multicenter and prospective study. *Chin J Clin Infect Dis* [Internet]. 2020; Disponível em: <https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-11858>
30. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol*. 21 de março de 2020;
31. Liu F, Xu A, Zhang Y, Xuan W, Yan T, Pan K, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of Eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis*. 1º de junho de 2020;95:183–91.
32. Stroppa EM, Toscani I, Citterio C, Anselmi E, Zaffignani E, Codeluppi M, et al. Coronavirus disease-2019 in cancer patients. A report of the first 25 cancer patients in a western country (Italy). *Future Oncol Lond Engl*. 14 de maio de 2020;
33. Bai K, Liu W, Liu C, Fu Y, Hu J, Qin Y, et al. Clinical Analysis of 25 Novel Coronavirus Infections in Children. *Pediatr Infect J* [Internet]. maio de 2020; Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000002740>
34. Wen CY, Xie ZW, Li YP, Deng XL, Chen XT, Cao Y, et al. [Real-world efficacy and safety of lopinavir/ritonavir and arbidol in treating with COVID-19 : an observational cohort study]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 9 de maio de 2020;59(0):E012.
35. Bhatnagar T, Murhekar M, Soneja M, Gupta N, Giri S, Wig N, et al. Lopinavir/ritonavir combination therapy amongst symptomatic coronavirus disease 2019 patients in India: protocol for restricted public health emergency use. *Indian J Med Res* [Internet]. 2020; Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02096730/full>

36. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S., Low J.G., Tan S.Y., Loh J., et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(15):1488–94.
37. Sun J, Deng X, Chen X, Huang J, Huang S, Li Y, et al. Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by Hospital Pharmacovigilance System. *Clin Pharmacol Ther.* 23 de abril de 2020;
38. Heili-Frades S, Minguez P, Mahillo-Fernandez I, Prieto-Rumeau T, Gonzalez AH, Fuente L de la, et al. COVID-19 Outcomes in 4712 consecutively confirmed SARS-CoV2 cases in the city of Madrid. *medRxiv.* 29 de maio de 2020;2020.05.22.20109850.
39. Rojo JMC, Santos JMA, Núñez-Cortés JM, Bermejo CL, Rincón JMR, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Network. *medRxiv.* 26 de maio de 2020;2020.05.24.20111971.
40. Huang Q., Deng X., Li Y., Sun X., Chen Q., Xie M., et al. Clinical characteristics and drug therapies in patients with the common-type coronavirus disease 2019 in Hunan, China. *Int J Clin Pharm [Internet].* 2020;((Huang Q.; Liu S.; Gong Z., gongzhicheng@csu.edu.cn) Department of Pharmacy, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan, China). Disponível em:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2004948756>
41. Kim MS, Jang S-W, Park Y-K, Kim B, Hwang T-H, Kang SH, et al. Treatment Response to Hydroxychloroquine, Lopinavir/Ritonavir, and Antibiotics for Moderate COVID 19: A First Report on the Pharmacological Outcomes from South Korea. *medRxiv.* 14 de junho de 2020;2020.05.13.20094193.

ANEXOS

Anexo 1 Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees</p> <p>#2 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" OR "SARS CoV"</p> <p>#3 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Lopinavir] explode all trees OR MeSH descriptor: [Ritonavir] explode all trees OR lopinavir OR ritonavir OR lopinavir-ritonavir OR lopinavir-ritonavir OR lopinavir-ritonavir drug combination OR kaletra</p> <p>#6 #4 AND #5</p>	47
Embase	<p>#1 ('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2') AND [embase]/lim</p> <p>#2 ('lopinavir'/exp OR 'lopinavir' OR 'lopinavir plus ritonavir'/exp OR 'lopinavir plus ritonavir' OR 'ritonavir'/exp OR 'ritonavir' OR 'kaletra' OR 'lopinavir-ritonavir' OR 'ritonavir-lopinavir')</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	455
Medrxiv	(SARS CoV OR SARS CoV 2 OR COVID-19) AND (lopinavir OR ritonavir OR lopinavir-ritonavir)	278
MEDLINE (via PubMed)	<p>#1 coronavirus [Mesh] OR COVID-19 [Supplementary Concept] OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [Supplementary Concept] OR COVID-19 drug treatment [Supplementary Concept] OR coronavirus OR COVID-19 virus OR covid 19 OR covid-19 OR SARS-CoV-2 OR novel coronavirus OR 2019-nCoV OR sars-cov-2 OR sarscov 2</p> <p>#2 lopinavir [MeSH] OR ritonavir [MeSH] OR lopinavir-ritonavir drug combination [Supplementary Concept] OR Ritonavir/therapeutic use* OR Lopinavir/therapeutic use* OR Ritonavir/adverse effects OR Lopinavir/adverse effects OR lopinavir OR ritonavir OR lopinavir-ritonavir OR</p>	238

	lopinavir/ritonavir OR lopinavir-ritonavir drug combination OR kaletra #3 #1 AND #2	
Opengrey	#1 (covid-19 OR SARS-CoV2 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus) #2 (Lopinavir OR lopinavir-ritonavir drug combination OR lopinavir-ritonavir OR Ritonavir) #3 #1 AND #2	0
S WHO	(tw:(lopinavir)) OR (tw:(ritonavir)) OR (tw:(kaletra)) OR (tw:(lopinavir-ritonavir))	120
ClinicalTrials.gov	Covid 19 OR Covid-19 OR SARS-CoV 2 OR SARS-CoV-2 OR nCoV 2019 OR severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Lopinavir OR lopinavir-ritonavir drug combination OR lopinavir-ritonavir OR Ritonavir	75

Anexo 2 Histórico de atualizações das buscas na literatura

Buscas e atualizações	Data de atualização
1ª busca	18 de maio de 2020
2ª busca	03 de junho de 2020

Anexo 3 Justificativa de exclusão de estudos

Estudo	Justificativa para exclusão
Lan X, et al., 2020 (21)	Estudo de coorte que aborda o uso de LR em ambos os braços do estudo, excluído pelo tipo de intervenção
Deng L, et al., 2020 (22)	Estudo de coorte que aborda o uso de LR em ambos os braços do estudo, excluído pelo tipo de intervenção
Hung I, et al., 2020 (23)	Ensaio clínico randomizado que aborda o uso de LR em ambos os braços do estudo, excluído pelo tipo de intervenção
Capra R, et al., 2020 (24)	Estudo de coorte que aborda o uso de diversos medicamentos em associação, excluído pelo tipo de intervenção.

Gheysarzadeh A, et al., 2020 (25)	Série de casos que descreve o uso de diversos medicamentos em associação, excluído pelo tipo de delineamento.
Cavalli G, et al., 2020 (26)	Estudo de coorte que aborda o uso de diversos medicamentos em associação, excluído pelo tipo de intervenção.
Diurno F, et al., 2020 (27)	Série de casos que descreve o uso de diversos medicamentos em associação, excluído pelo tipo de delineamento.
Liu K, et al., 2020 (28)	Estudo de coorte, não avalia a eficácia e segurança do uso de antivirais, excluído pelo tipo de desfecho.
Wei R, et al., 2020 (29)	Estudo de coorte que aborda o uso de diversos medicamentos em associação, excluído pelo tipo de intervenção.
Wan S, et al., 2020 (30)	Estudo descritivo, não relaciona desfechos com tratamento, excluído pelo tipo de desfecho.
Liu F, et al., 2020 (31)	Série de casos que descreve o uso de lopinavir em monoterapia e outros medicamentos, excluído pelo tipo de delineamento.
Stroppa E, et al., 2020 (32)	Série de casos que descreve o uso de diversos medicamentos em associação, excluído pelo tipo de delineamento.
Bai K, et al., 2020 (33)	Série de casos que descreve o uso de diversos medicamentos em associação, excluído pelo tipo de delineamento.
Wen C, et al., 2020 (34)	Atende critérios de elegibilidade, excluído pelo idioma (artigo na língua chinesa).
Bhatnagar T, et al., 2020 (35)	Protocolo de estudo clínico, excluído pelo tipo de publicação.
Young, et al., 2020 (36)	Série de casos com 18 pacientes, dos quais 5 utilizaram lopinavir-ritonavir. Excluído pelo tipo de delineamento.
Sun, et al., 2020 (37)	Estudo de coorte retrospectivo para avaliação de ocorrência de eventos adversos. Não comparado.
Heili-Frades, et al., 2020 (38)	Estudo de coorte retrospectivo, realizada análises entre diversas intervenções e desfechos de interesse. Inclui apenas lopinavir no estudo. Excluído pelo tipo de intervenção.

Rojo, et al., 2020 (39)	Estudo descritivo, não relacionada desfechos com intervenção. Excluído por tipo de desfecho.
Huang, et al., 2020 (40)	Série de casos, excluído pelo tipo de delineamento.
Kim, et al., 2020 (41)	Estudo de coorte retrospectivo publicado na forma de preprint e retratado. Excluído por retratação do artigo.

Anexo 4 Características e detalhes metodológicos dos estudos clínicos em andamento

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT043 07693	Finalizado	I: 11/03/2020 T:31/05/2020	ECR	Covid-19 (150)	LR	Hidroxicloroquina	Carga viral; Mudança de carga viral; Tempo para melhora clínica (TTCI); Porcentagem de progressão para a necessidade suplementar de oxigênio até o dia 7; Tempo para o NEWS2 (Pontuação Nacional de Aviso Prévio 2) de 3 ou mais, mantido por 24 horas no dia 7; Tempo até falha clínica, definido como o tempo até a morte, ventilação mecânica ou admissão na UTI; Taxa de mudança para Lopinavir / ritonavir ou hidroxicloroquina no dia 7; efeitos adversos; Concentração de Lopinavir / ritonavir e hidroxicloroquina	Asan Medical Center
NCT043 46147	Recrutando	I: 13/04/2020 T:31/09/2020	ECR	Covid-19 Pneumonia (165)	LR	Imatinibe Baricitinibe Hidroxicloroquina	Tempo para melhora clínica; Segurança de tratamentos; Tolerabilidade dos tratamentos	Hospital Universitario de Fuenlabrada; Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas CARLOS III
NCT043 30690	Recrutando	I: 18/03/2020 T:18/05/2022	ECR	Covid-19 (2900)	LR	Hidroxicloroquina Remdesivir	Eficácia das intervenções avaliadas pela	Sunnybrook Health Sciences

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
							mortalidade por todas as causas; Tempo para melhoria de uma categoria desde a admissão; Estado clínico do sujeito; Mudança no estado clínico do sujeito; Dias livres de oxigênio; Incidência de uso de oxigênio; Duração do uso de oxigênio; Incidência de novas ventilação; Duração da ventilação mecânica; Duração da internação; Mortalidade; Incidência cumulativa de eventos adversos de grau 3 e 4 (EAs) e eventos adversos graves (SAEs)	Centre; AbbVie; Apotex Inc.
NCT04255017	Recrutando	I: 01/02/2020 T:01/07/2020	ECR	Sars-CoV-2 (400)	LR	Oseltamivir Abidol	Taxa de remissão da doença; Tempo para recuperação pulmonar; Taxa de não febre; Taxa de remissão de sintomas respiratórios; Taxa de recuperação de imagens pulmonares; Taxa de recuperação de PCR, ES, critério bioquímico (CK, ALT, Mb); Taxa de RNA viral indetectável	Tongji Hospital
NCT04328285	Ativo, não recrutando	I: 14/04/2020 T:30/11/2020	ECR	Covid-19 (1200)	LR	Hidroxiclороquina Placebo de hidroxiclороquina	Ocorrência de uma SARS-CoV-2 sintomática ou assintomática	Centre Hospitalier Universitaire de

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
						Placebo de Lopinavir/ritonavir	infecção entre trabalhadores da saúde (profissionais de saúde); Avaliação da ocorrência de eventos adversos em cada braço; Avaliação das taxas de descontinuação do medicamento sob investigação em cada braço; Avaliação da adesão dos participantes ao estudo de drogas; Avaliação da incidência de casos sintomáticos de infecção por SARSCoV-2 em cada braço; Avaliação da incidência de casos assintomáticos de infecção por SARSCoV-2 em cada braço; Avaliação da incidência de casos graves de infecção por SARS-CoV-2 em cada braço; intervalo QT corrigido (ms)	Saint Etienne; Institut Pasteur
NCT04372628	Não recrutando ainda	I: 31/05/2020 T:01/05/2021	ECR	Covid-19 (900)	LR	Hidroxicloroquina Placebo	Escala Modificada de Resultados Ordinários do Covid: Dia 15 do Estudo; Escala de resultado ordinário modificada do Covid: Dia 8 do estudo; Escala de Resultados Ordinários do Covid Modificada: Dia 29 do	Vanderbilt University Medical Center; AbbVie

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
							Estudo; Proporção de pacientes hospitalizados: dia 1 a 29; Tempo para internação do dia 1 ao dia 29; Tempo para resolução dos sintomas: dia 1 ao dia 29; Mortalidade por todas as causas e em todos os locais: do dia 1 ao dia 29; Dias sem oxigênio: dia 1 ao dia 29; Dias sem febre: dia 1 ao dia 29; Dias sem ventilação: dia 1 ao dia 29; Dias sem UTI: dia 1 ao dia 29; Dias sem hospital: dia 1 a dia 29	
NCT043 28012	Recrutando	I: 06/04/2020 T:01/04/2021	ECR	Sars-CoV-2 (4000)	LR	Hidroxicloroquina Losartana Placebos	Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas Escala de Gravidade Ordinária Covid-19 (NCOSS); Tempo de internação hospitalar (LOS); unidade de atendimento nível LOS; Ventilação mecânica, sobrevivência	Bassett Healthcare
NCT043 50684	Recrutando (por convite)	I: 15/04/2020 T:24/04/2020	ECR	Covid-19 (40)	LR	Umifenovir Interferon Dose única de hidroxicloroquina Tratamento padrão	Tempo para melhora clínica; Mortalidade; Melhoria de SpO2; Incidência de novo uso de ventilação mecânica; Duração da internação; Incidência cumulativa de eventos adversos graves	Shahid Beheshti University of Medical Sciences

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT04359095	Não recrutando ainda	I: 11/05/2020 T:31/10/2020	ECR	Covid-19 (1600)	LR	Hidroxicloroquina Azitromicina Tratamento padrão	Mortalidade; Número de participantes com eventos adversos graves relacionados ao tratamento, conforme avaliado pelo Guia da NCORP para coleta de eventos adversos relacionados à infecção por Covid-19; Hora da morte; Número de participantes transferidos para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI); Número de participantes que precisam de suporte de ventilação mecânica com intubação endotraqueal; Número de participantes Curados avaliados por swab nasofaríngeo, swab orofaríngeo e aspiração de sangue por Covid-19 (RT-PCR) sem sintomas clínicos e radiografia de tórax normal; Número de participantes com qualquer evento adverso relacionado ao tratamento avaliado pelo Guia do NCORP para coleta de eventos adversos relacionados à infecção por Covid-19	Universidad Nacional de Colombia; Pontificia Universidad Javeriana; Clínica Universitaria Colombia; Hospital Universitario San Ignacio; Hospital Universitario Nacional de Colombia/ Clínica Reina Sofía; Fundación Cardio Infantil; Hospital Universitario de Neiva

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT043 76814	Não recrutando ainda	I: 29/03/2020 T:25/05/2020	ECR	Covid-19 (40)	LR	Favipiravir Hidroxicloroquina	Admissão na UTI; Mortalidade; tempo de permanência no hospital; Resposta ao tratamento radiológico; Resposta ao tratamento laboratorial (contagem de células sanguíneas); Resposta ao tratamento laboratorial (PCR); Febre; Dispneia; Saturação de oxigênio sem oxigênio suplementar; Medicamento alérgico; Oxigenoterapia; Droga adversa	Baqiyatallah Medical Sciences University
NCT043 76814	Não recrutando ainda	I: 07/02/2020 T:30/06/2020	ECR	Sars-CoV-2 (160)	LR	ASC09/ritonavir	A incidência de resultado adverso composto; Tempo de recuperação; Taxa de não febre; Taxa de não tosse; Taxa de não dispneia; Taxa de oxigênio suplementar não exigente; Taxa de RNA viral indetectável; Taxa de ventilação mecânica; Taxa de admissão na UTI; Tempo e taxa de indicadores laboratoriais relacionados à melhora da doença para retornar ao normal	First Affiliated Hospital of Zhejiang University; Asclepis Pharmaceuticals Co., Ltd.
NCT043 21993	Recrutando	I: 17/04/2020 T:31/03/2022	ECR	Covid-19 (1000)	LR	Baricitinibe Hidroxicloroquina	Estado clínico do sujeito no dia 15 (em uma escala ordinal de 7 pontos); Status em uma	Lisa Barrett; Nova Scotia Health Authority;

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
							escala ordinal avaliada diariamente durante a internação e nos dias 15 e 29 e 180; Período de tempo até melhora clínica; Número de participantes com função pulmonar normal e saturação normal de O2 nos dias 11, 15 e 29; Número de participantes que desenvolveram Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) após o tratamento; Período de tempo até a progressão clínica; Causa da morte (se aplicável); Escore de Avaliação Sequencial de Falência de Órgãos (SOFA), diariamente durante a internação e nos dias 15 e 29. (Inicial, mais alta, deltas e média); Período de tempo até a normalização da febre; Período de tempo até a normalização da saturação de oxigênio	Dalhousie University
NCT04315948	Recrutando	I: 22/03/2020 T:31/03/2023	ECR	Infecção Coronavírus (3100)	LR	Remdesevir Interferon Hidroxicloroquina Tratamento padrão	Porcentagem de sujeitos que relatam cada classificação de gravidade em uma escala ordinal de 7	Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
							<p>pontos; Porcentagem de sujeitos que relatam cada classificação de gravidade em 7 pontos em uma escala ordinal; O tempo para descarregar ou receber uma NEWS # 2 e mantida por 24 horas, o que ocorrer primeiro; Número de dias livres de oxigenação nos primeiros 28 dias; Incidência de novo uso de oxigênio, ventilação não invasiva ou dispositivos de oxigênio de alto fluxo durante o julgamento; Duração do novo uso de oxigênio, ventilação não invasiva ou dispositivos de oxigênio de alto fluxo durante o julgamento; Dias livres de ventilação nos primeiros 28 dias; Incidência de novo uso de ventilação mecânica durante o julgamento .; Hospitalização; Mortalidade</p>	
NCT043 65582	Não recrutando ainda	I: 28/04/2020 T:28/01/2021	ECR	Covid-19 (640)	LR	Hidroxicloroquina Azitromicina	Admissão hospitalar; Efeito do tratamento na morte em D20; Efeito do tratamento na morte em D60; Efeito do tratamento na morte por Covid em D20; Efeito	Groupe Hospitalier Paris Saint Joseph

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
							do tratamento na morte por Covid em D60; Efeito do tratamento na necessidade de permanência na UTI em D20; Efeito do tratamento na necessidade de permanência na UTI em D60; Efeito do tratamento na duração da internação na UTI em D20; Efeito do tratamento na duração da internação na UTI em D60; Efeito do tratamento na necessidade de ventilação mecânica em D20	
NCT04373044	Não recrutando ainda	I: 18/05/2020 T:24/04/2022	ECR	Sars-CoV-2 (59)	LR	Remdesevir Baricitinibe	Proporção de pacientes que necessitam de ventilação mecânica invasiva ou morte; Identificação de características clínicas (sinais vitais - temperatura corporal); Identificação de características clínicas (sinais vitais - frequência respiratória); Identificação de características clínicas (sinais vitais - frequência cardíaca); Identificação de características clínicas (sinais vitais - pressão arterial);	University of Southern California; National Cancer Institute (NCI)

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
							Identificação de características clínicas (Imagem); Identificação de características clínicas (Lab - White Blood Count); Identificação de características clínicas (Laboratório - Contagem Absoluta de Linfócitos); Identificação de características clínicas (Laboratório - Hemoglobina); Identificação de características clínicas (Lab - Creatinina)	
NCT043 81936	Recrutando	I: 19/03/2020 T:31/06/2021	ECR	Síndrome Respiratória Aguda Grave (12000)	LR	Hidroxicloroquina Azitromicina Corticoides Tocilizumabe	Mortalidade por todas as causas; Duração da internação hospitalar; Necessidade (e duração) de ventilação; Necessidade de substituição renal	University of Oxford; UK Research and Innovation; National Institute for Health Research, United Kingdom; Wellcome; Bill and Melinda Gates Foundation; Department for International Development, United Kingdom; Health Data Research UK; Medical

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
								Research Council Population Health Research Unit; NIHR Clinical Trials Unit Support Funding
NCT043 51724	Recrutando	I: 16/04/2020 T:31/12/2020	ECR	Covid-19 (500)	LR	Cloroquina ou hidroxicloroquina Tratamento padrão Rivaroxaban Tromboprolifaxia Candesartan Anti-hipertensivos bloqueadores de RAS Clazakizumabe placebo para clazakizumabe	Melhoria sustentada (> 48h) de um ponto na escala da OMS; Hora de melhorar a escala da OMS; Mudança média no ranking em uma escala ordinal a partir da linha de base; tempo para descarregar ou uma Pontuação Nacional de Aviso Prévio (NEWS) # 2 (mantida por 24h), o que ocorrer primeiro; mudança da linha de base no National Early Warning Score (NEWS); Dias livres de oxigenação; Incidência de novo uso de oxigênio durante o julgamento; duração do uso de oxigênio durante o julgamento; Dias sem ventilador até o dia 29; Incidência de novo uso de ventilação mecânica durante o julgamento	Medical University of Vienna; Kaiser Franz Josef Hospital; SMZ-Ost Donauspital; Otto Wagner Hospital; Hospital Hietzing ; Wilhelminenspital Vienna; Medical University Innsbruck

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT043 43768	Completo	I: 09/04/2020 T:27/04/2020	ECR	Covid-19 (60)	LR	Hidroxicloroquina Interferon Beta-1A Interferon Beta-1B	Tempo para melhora clínica; Mortalidade; Melhoria de SpO ₂ ; Incidência de novo uso de ventilação mecânica; Duração da internação	Shahid Beheshti University of Medical Sciences
NCT043 51724	Recrutando	I: 08/05/2020 T:01/07/2021	ECR	Pneumonia Covid-19 (500)	LR	Hidroxicloroquina Azitromicina Corticoides Tocilizumabe Heparina de baixo peso molecular	Eficácia da irradiação pulmonar em baixa dose avaliada pela mudança no PAFI O ₂ em 20%; Número de participantes com eventos adversos relacionados ao tratamento, avaliados pelo CTCAE v5.0; Mudança da imagem radiológica; Mortalidade geral; Medida de interleucinas pró-inflamatórias; Medida do fator de crescimento de transformação (TGF- β); Medida do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α); Determinar superexpressão de selectina pró-inflamatória; Determinando moléculas de adesão celular (CAMs); Medida de marke	Grupo de Investigación Clínica en Oncología Radioterapia; Hospital Universitario Madrid Sanchinarro; Hospital del Mar; Hospital Universitari Sant Joan de Reus
NCT043 94182	Recrutando	I: 21/04/2020 T:21/04/2021	EC	Pneumonia Covid-19 (15)	LR	Hidroxicloroquina Azitromicina Corticoides Tocilizumabe	Status da oxigenoterapia no dia 2; Saturação de oxigênio (SatO ₂ ; medição do oxímetro de pulso) no	Fundacion GenesisCare; Hospital La Milagrosa

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
						Heparina de baixo peso molecular Piperacilina / tazobactam	dia 2; Análise de Gás no Sangue no Dia 2; Exame de sangue no dia 2; Status da oxigenoterapia no dia 5; Saturação de oxigênio (SatO2; medição do oxímetro de pulso) no dia 5; Exame de sangue no dia 5; Status da terapia de oxigênio no dia 7; Saturação de oxigênio (SatO2; medição do oxímetro de pulso) no dia 7; Teste de sangue no dia 7	•Hospital Vithas Valencia Consuelo
NCT04276688	Completo	I: 10/02/2020 T:31/03/2020	ECR	Covid-19 (127)	LR	Ribavirina Interferon Beta 1-B	Tempo para NPS negativo; Tempo para saliva negativa; Tempo para melhora clínica; Hospitalização; Mortalidade; Reação imune; Eventos adversos; Tempo de negativo para todas as amostras clínicas	The University of Hong Kong; Hospital Autho
NCT04409483	Não recrutando ainda	I: 01/06/2020 F: 31/12/2021	ECR	Covid-19 (928)	LR	Tratamento padrão (paracetamol e vitamina C)	Hospitalização ou morte; Morte por qualquer causa; Tempo até a hospitalização; Tempo de internação; Admissão na UTI; Eventos adversos; Eventos adversos graves.	Epicentre; Université Abdou Moumouni; Centre de Recherche Médicale et Sanitaire; Ministry of Public

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
								Health, Republic of Niger
NCT04255017	Recrutando	I: 01/02/2020 F: 01/07/2020	ECR	Covid-19 (400)	LR	Umifenovir Oseltamivir	Taxa de remissão da doença Tempo para recuperação pulmonar Taxa de remissão de sintomas respiratórios Taxa de ausência de febre Taxa de detecção viral negativa	Tongji Hospital

LR - lopinavir/ritonavir. ECR, ensaio clínico randomizado.

Anexo 5 Resumos dos achados (GRADE)

Pergunta: LR comparado a cuidados padrão em paciente com infecção pela Covid-19

Contexto: Devemos utilizar LR no paciente com infecção pela Covid-19?

Bibliografia: 1. Cao et al, 2020. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. 2. Li et al., 2020. An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI).

Avaliação da certeza	Número de pacientes	Efeito	Certeza
----------------------	---------------------	--------	---------

Número dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Resultados ^Ω				Importância	
Melhora clínica												
2	Ensaio clínico randomizado	Grave*	Não grave	Não grave	Grave†	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> Cao et al., 2020: % de melhora clínica aos 14 dias, mediana: LR <i>versus</i> padrão: 45(45,5%) <i>versus</i> 30 (30,0%); diferença, 15,5%; (IC95% 2,2 - 28,8) Li et al., 2020: Taxa de alívio de tosse - aos 14 dias: LR: 17/19 (89,5%); controle: 5/6 (83,3%) Taxa de antipirese - aos 14 dias: LR: 10/11 (90,9%); controle: 2/2 (100%) Taxa de deterioração para estado grave - LR: 8/21 (38,1%); controle: 1/7(14,3%) Melhora na tomografia computadorizada de tórax - aos 14 dias: LR: 16/19 (84,2%); controle: 6/6 (100%)*, 	⊕⊕○○ Baixa	Importante			
Mortalidade em 28 dias (seguimento: 28 dias)												
1#	Ensaio clínico randomizado	Grave*	Não grave	Não grave	Grave†	Nenhum	19/99 (19,2%)	25/100 (25,0%)	HR = 0,77 (0,45 para 1,30)	51 menos por 1.000 (de 129 menos para 62 mais)	⊕⊕○○ Baixa	Crítico
Tempo de hospitalização em UTI (seguimento: 28 dias)												
1	Ensaio clínico randomizado	Grave*	Não grave	Não grave	Grave**	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> Cao et al., 2020: Estadia em UTI (mediana, dias) LR <i>versus</i> padrão: 6 <i>versus</i> 11; diferença de 5 dias (IC95%, -9 - 0) 	⊕⊕○○ Baixa	Importante			
Tempo de hospitalização												

2	Ensaio clínico randomizado s	Grave*	Não grave	Não grave	Grave ⁺⁺	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> Cao et al., 2020: LR <i>versus</i> padrão: 12 <i>versus</i> 14; diferença, 1 dia; (IC95% 0 - 3)[†] 	⊕⊕○○ Baixa	Importante
Carga viral									
2	Ensaio clínico randomizado s	Grave*	Não grave	Não grave	Grave ⁺	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> Cao et al., 2020: Carga viral em 14 dias (log10 cópias/mL - DP) - LR <i>versus</i> padrão: 4,4 ± 2,0 <i>versus</i> 3,7 ± 2,1 % de pacientes com RNA SARS-CoV-2 - LR <i>versus</i> padrão: dia 5, 34.5% <i>versus</i> 32.9%; dia 10, 50.0% <i>versus</i> 48.6%; dia 14, 55.2% <i>versus</i> 57.1%; dia 21, 58.6% <i>versus</i> 58.6%; e dia 28, 60.3% <i>versus</i> 58.6% <ul style="list-style-type: none"> Li et al., 2020: Tempo de negatificação RNA SARS-CoV-2 - LR <i>versus</i> controle: 8,7 ± 6,0 dias <i>versus</i> 7,0 ± 5,9 dias; Taxas de negatificação após 7 dias: LR <i>versus</i> controle: 42,9% (21/9) <i>versus</i> 71,4% (5/7); Taxas de negatificação após 14 dias: LR <i>versus</i> controle: 76,2% (16/21) <i>versus</i> 71,4% (5/7) 	⊕⊕○○ Baixa	Importante
Eventos adversos									

2	Ensaio clínicos randomizados	Grave*	Grave	Não grave	Grave ^{##}	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> Cao et al.: Evento adverso grau III ou IV, lopinavir <i>versus</i> padrão, n (%) qualquer: 20 (21,1) <i>versus</i> 11 (11,1); linfopenia: 12 (12,6) <i>versus</i> 5 (5,1). Evento grave: 17 (17,9) <i>versus</i> 31 (31,3); falha respiratória ou SARA: 12 (12,6) <i>versus</i> 27 (27,3); dano renal agudo: 2 (2,1) <i>versus</i> 5 (5,1); infecção secundária: 1(1,1) <i>versus</i> 6 (6,1). Li et al., 2020: Grupo LR: 5 (23,8%) apresentaram eventos adversos. Eventos: diarreia (3/21;14,3%), perda de apetite (2/21; 9,5%) e elevação da ALT > de 2,5 (1/21; 4,8%). 	⊕○○○ Muito baixa	Crítico
---	------------------------------------	--------	-----------------------	-----------	---------------------	--------	---	---------------------	---------

IC95% - intervalo de confiança de 95%; HR - *hazard ratio*; UTI - unidade de terapia intensiva; DP - desvio padrão; SARS-CoV-2 - síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2; SARA - síndrome de angústia respiratória aguda. LR - lopinavir/ritonavir.

^Ω Estudos de coorte foram descritos no Quadro 1 e não foram incluídos no Grade por serem estudos considerados de baixa qualidade metodológica quando comparados aos EC *É possível que o conhecimento da atribuição do tratamento possa ter influenciado na tomada de decisão clínica, o que poderia afetar as medidas da escala ordinal utilizadas. Ademais, inicialmente havia maior carga viral nos pacientes do grupo lopinavir + ritonavir, o que pode ter influenciado os resultados de redução da carga viral; † para desfechos com potencial risco e benefício (não significantes), o GRADE recomenda que valores abaixo do limiar de 25% para benefício ou risco (ou seja 1,25 ou 0,75, para medidas dicotômicas) devam ser classificados como imprecisos; †† o intervalo de confiança não é largo, mas existe certa imprecisão clínica, pois o dado é não significativo, ou seja, pode não ter diferença na estadia entre grupo ou ter dias a mais. Dias a mais de unidade de terapia intensiva geram um impacto enorme, clínica e financeiramente; ‡ Cao et al., 2020: tempo até a melhora clínica (melhora de 2 pontos na escala) - *hazard ratio* = 1,31; intervalo de confiança de 95% 0,95 - 1,85; p = 0,09; Tempo até a deterioração (piora de 2 pontos na escala) - *hazard ratio* = 1,01; intervalo de confiança de 95% 0,76 - 1,34; || Um dos estudos não demonstra eventos adversos no grupo controle; ## são mostrados eventos adversos que ocorreram em mais de um paciente após a randomização até o dia 28. Alguns pacientes tiveram mais de um evento adverso. Não houve nenhuma intenção do estudo em diferenciar os grupos estatisticamente, apesar de, para alguns eventos adversos, as diferenças entre os grupos serem de quase 50%;