

HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA PARA INFECÇÃO POR COVID-19.

Revisão sistemática rápida.

Esta revisão rápida (rapid review methodology) foi produzida no Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL) com colaboração da Disciplina de Economia e Gestão em Saúde (DEGS), Unifesp.

Autores:

- Rachel Riera, coordenadora do NATS-HSL (<http://lattes.cnpq.br/0591884301805680>).
- Rafael Leite Pacheco, pesquisador do DEGS (<http://lattes.cnpq.br/5220382157272897>).

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

São Paulo, 20 de março de 2020.

RESUMO

Contexto: Com base em resultados de estudos preliminares, o uso *off-label* de hidroxicloroquina para infecção por COVID-19 tem sido observado na prática.

Objetivos: Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso da hidroxicloroquina e cloroquina para infecção por COVID-19.

Métodos: Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*).

Resultados: Após o processo de seleção, 17 estudos foram incluídos: um estudo clínico em andamento com dados parciais publicados e 16 estudos em andamento sem dados publicados. Os dados de eficácia foram restritos a um único estudo, com 42 participantes que avaliou apenas a detecção viral (desfecho intermediário). O estudo possui sérias limitações metodológicas e apresenta risco de viés sério pela ferramenta ROBINS-I. Nenhum dado de segurança foi apresentado pelo estudo. A avaliação da certeza da evidência pela ferramenta GRADE não foi realizada devido à ausência de desfechos clínicos relevantes. **Conclusão:** Com base nos achados nesta revisão sistemática rápida, a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina e da cloroquina em pacientes com COVID-19 é incerta e seu uso de rotina para esta situação não pode ser recomendado até que os resultados dos estudos em andamento possam avaliar seus efeitos de modo apropriado.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavírus; Hidroxicloroquina; Cloroquina.

CONTEXTO

Desde de dezembro de 2019, quando o primeiro surto de infecção por COVID-19 foi reconhecido na China continental (Wuhan, província de Hubei), pesquisas têm sido conduzidas para desenvolver testes diagnósticos rápidos, economicamente viáveis e com boa acurácia, para desenvolver vacinas e para testar opções terapêuticas para o tratamento e a prevenção desta doença e de suas complicações, como a infecção respiratória aguda.

Agências de fomentos tem priorizado a destinação de suas verbas para estudos genéticos, moleculares, epidemiológicos e clínicos voltados para a elucidação do vírus, identificação da fisiopatologia da doença, dos fatores de risco e de prognóstico.

Organizações de pesquisas, bases de dados, renomados jornais e editoras internacionais, como a *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, *Elsevier*, *Cochrane*, *University of Oxford* e *British Medical Journal* têm se mobilizado para disponibilizar sua produção científica gratuitamente para os profissionais de saúde e para a população.

Uma busca com o termo livre 'COVID-19' na base de registros de ensaio clínicos *International Clinical Trials Registry Platform*, da Organização Mundial da Saúde (ICTRP-WHO, <https://apps.who.int/trialsearch/default.aspx>), em 19 de março de 2020, recuperou 522 estudos em andamento para avaliar intervenções para esta condição.

Face a uma pandemia, todas estas ações são esperadas e devem ser reconhecidas como legítimas para tentar minimizar as consequências de uma nova doença que tem mostrado alta transmissibilidade, alta taxa de complicações e de internação em unidades de terapia intensiva, elevado consumo de recursos em saúde, além das consequência econômicas mundiais que ainda sequer podem ser estimadas com alguma precisão.

No entanto, a expectativa de que novas descobertas possam mudar urgentemente este cenário deve ser pautada em dados objetivos e confiáveis. Ela não pode

ignorar ou subestimar a importância do rigor metodológico das pesquisas, a diferença entre óbvio e a evidência, a diferença entre o racional fisiopatológico e o resultado de um estudo clínico bem planejado e bem conduzido.

JUSTIFICATIVA

Com base em resultados de estudos preliminares, autoridades de saúde chinesas e sul-coreanas, têm recomendado o uso de hidroxicloroquina e cloroquina para o tratamento de infecção por COVID-19 com o objetivo de prevenir ou tratar a infecção respiratória aguda [China law translate 2020; Sung-sun 2020; Yao 2020]. O uso *off-label* da hidroxicloroquina para esta finalidade já está sendo disseminado globalmente. A falta deste medicamento para pacientes portadores de doenças para as quais a hidroxicloroquina está formalmente indicada - incluindo doenças crônicas autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide - já é uma realidade.

Para informar cientificamente, e de modo imparcial, a tomada de decisão em saúde, foi desenvolvida uma revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*) para mapear e avaliar criticamente as melhores evidências existentes sobre o uso de hidroxicloroquina e cloroquina para infecção por COVID-19.

OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso da hidroxicloroquina e da cloroquina para infecção por COVID-19.

Pergunta estruturada (acrônimo PICOS):

A hidroxicloroquina é eficaz e segura para o tratamento de infecção por COVID-19?

- P (população): pessoas com suspeita ou infecção confirmada por COVID-19.
- I (intervenção): hidroxicloroquina ou cloroquina (isolada ou em associação).

- C (comparadores): medidas gerais de suporte, placebo, nenhuma intervenção ou qualquer outro tratamento ativo.
- O (*outcomes*, desfechos): desfechos de eficácia e segurança detalhados adiante.
- S (*studies*, estudos): estudos clínicos primários ou estudos secundários considerando estudos clínicos primário para inclusão.

REVISÃO RÁPIDA

Revisão rápida (*rapid review*) é um estudo secundário que sumariza as melhores evidências disponíveis, é preparado em tempo factível para atender a demandas específicas e segue a mesma metodologia sistematizada e reconhecida e revisões sistemáticas tradicionais [CADTH 2015; Higgins 2019].

Difere-se da revisão sistemática tradicional quanto ao tempo mais curto de execução, mas não quanto à transparência, qualidade e reprodutibilidade - sendo, portanto, indicada para oferecer respostas rápidas em contextos de urgência e/ou para enfrentar situações de epidemia.

Algumas experiências exitosas da Organização Mundial de Saúde têm confirmado o papel das revisões rápidas na tomada de decisão em saúde como ocorreu nos casos da gripe aviária e da epidemia de Ebola [Schünemann 2015].

Assim como as revisões sistemática tradicionais, as revisões rápidas identificam as melhores evidências científicas disponíveis sobre os efeitos de uma intervenção e apontam as áreas em que os estudos são insuficientes para responder de modo apropriado a uma questão clínica ou de política em saúde. Os dois tipos de revisão não devem fazer recomendações diretas para a prática, uma vez que para isso é fundamental considerar ainda elementos adicionais necessários para a tomada de decisão, como o cenário, frequência da condição clínica, custos e impactos individuais, sociais e financeiros) de sua implementação.

MÉTODOS

Desenho e local

Esta foi uma revisão rápida desenvolvida no Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL) com colaboração com a Disciplina de Economia e Gestão em Saúde (DEGS), Unifesp.

Critérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participante

Pacientes (adultos e crianças) com suspeita ou diagnóstico confirmado de infecção por COVID-19.

(b) Tipo de intervenção

Hidroxicloroquina ou cloroquina isoladas ou em associação com outras intervenções, desde que tenha sido possível avaliar os efeitos isolados deste medicamento.

(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 primários identificados: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos quasi-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos coorte, estudos caso-controle, estudos de coorte único experimental (fase 1 ou 2).

Desfechos

Foram considerados nesta revisão rápida quaisquer desfechos clínicos e laboratoriais conforme relatados pelos estudos incluídos.

Primários

- Mortalidade relacionada à infecção por COVID-19.
- Eventos adversos graves.
- Síndrome respiratória aguda por COVID-19.

Secundários

- Mortalidade geral (por todas as causas)
- Internação em unidade de terapia intensiva
- Eventos adversos não graves
- Qualidade de vida

Terciários:

- Desfechos laboratoriais.

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

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

Foi realizada busca eletrônica na seguinte base de literatura cinzenta:

- Opengrey (<https://opengrey.eu>)

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

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

- International Clinical Trials Register Platform (ICTRP), World Health Organization (WHO), que inclui entre outros registros o Chinese Clinical Trial Registry (<http://www.chictr.org.cn>).

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **Anexo 1**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram realizadas em 19 de março de 2020.

Busca manual

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

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores independentes, e qualquer divergência foi resolvida 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>) [Ouzanni 2016].

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 segue:

- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019]
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I [Stern 2016]
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I [Stern 2016] ou Newcastle-Ottawa [Wells 2012].
- Para os estudos clínicos fase 1 ou fase 2 sem grupo comparador direto seria utilizada a Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019], uma vez que não há ferramentas validadas ou amplamente utilizadas para avaliação destes tipos de estudo.

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. Os dados dos desfechos avaliados pelos estudos incluídos 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 e (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p).

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida seria utilizada a abordagem GRADE [Guyatt 2008] e seria construída uma tabela-resumo com os achados do estudo incluído por meio da plataforma GRADEpro GDT.

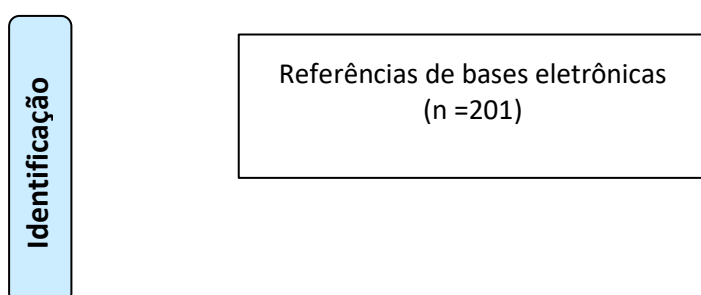
RESULTADOS

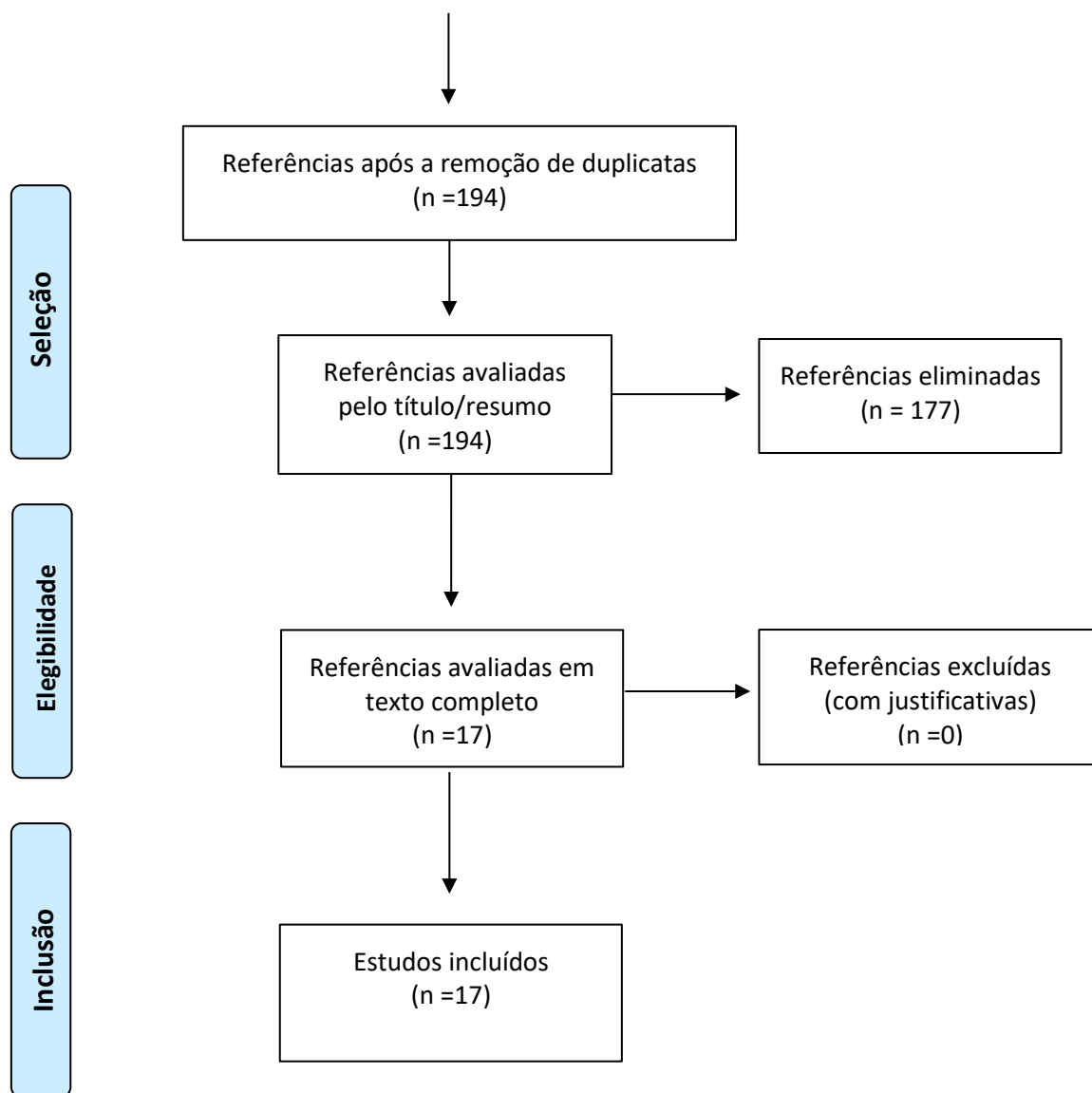
Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 201 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas sete referências duplicadas (referências idênticas) e 177 referências que não estavam de acordo com o PICOS após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A leitura do texto completo das 17 referências selecionadas confirmou a elegibilidade (segunda etapa). O fluxograma do processo de seleção está apresentado na **Figura 1**. Após o processo de seleção, 17 estudos foram incluídos:

- um ensaio clínico não randomizado em andamento, mas com resultados parciais publicados [Gautret 2020].
- 16 estudos em andamento com resultados parciais disponíveis.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos





O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados do estudo clínico em andamento com dados parciais. Os detalhes dos 16 estudos em andamento estão apresentados no quadro do **Anexo 2**.

Quadro 1. Aspectos metodológicos e principais achados do estudo clínico incluído

Estudo	Gautret 2020
Desenho	Ensaio clínico aberto não randomizado (EU Clinical Trials Register 2020-000890-25)
População / Condição de interesse	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19 • > 12 anos de idade
Intervenção	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina 200mg - 3 vezes/dia por 10 dias (n = 20) • Hidroxicloroquina 200mg - 3 vezes/dia por 10 dias associada a azitromicina (500mg 1x/dia + 250mg/dia por 4 dias) (n = 6) • Tratamento padrão (n = 16)
Financiamento	Público (governo francês)
Resultados dos desfechos	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de detecção viral por exame PCR <ul style="list-style-type: none"> ○ Após 6 dias de tratamento: 70% do grupo hidroxicloroquina estava sem detecção viral <i>versus</i> 12,5% no grupo controle (p=0.001) ○ Análise secundária: 100% do grupo hidroxicloroquina + azitromicina (n=6) <i>versus</i> 57,1% no grupo hidroxicloroquina isolada <i>versus</i> 12,5% no grupo tratamento padrão.
Risco de viés	Risco de viés geral: sério

PCR: polymerase chain reaction (reação em cadeia da polimerase)

Avaliação da qualidade metodológica do estudo em andamento com resultados publicados

O julgamento do risco de viés do ensaio clínico andamento com resultados publicados, bem como as justificativas para cada julgamento, está apresentado no **Quadro 3**. A avaliação da certeza da evidência não foi realizada devido à ausência de desfechos clínicos relevantes.

Quadro 3. Risco de viés do estudos em andamento com resultados publicados
(Ferramenta ROBINS-I)* [Stern 2016]

Domínio	Julgamento geral para o domínio	Comentários e justificativas
Viés devido a fatores de confusão	Risco de viés sério	A média de idade dos participantes na linha de base foi de 51,2 anos (desvio-padrão 18,7) no grupo hidroxicloroquina e 37,3 (desvio-padrão 24,0) anos no grupo controle. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p < 0,06$) porém não se pode ignorar o fato de que houve um desbalanço importante neste fator prognóstico. O fato de a média de idade ser maior no grupo intervenção pode indicar que foi dada a preferência à inclusão de participantes com outros fatores de risco no grupo tratamento.
Viés relacionados à seleção dos participantes no estudo	Risco de viés sério	O grupo intervenção foi recrutado em um centro único (<i>"The Méditerranée Infection University Hospital Institute in Marseille"</i>) e o grupo controle foi recrutado em outros centros (<i>"Controls without hydroxychloroquine treatment were recruited in Marseille, Nice, Avignon and Briançon centers, all located in South France"</i>). Esta característica aumenta o risco de viés consideravelmente, pois as co-intervenções e as condições dos centros podem ser bem distintas, gerando um desbalanço entre os grupos na linha de base e durante a evolução do estudo.
Viés na classificação das intervenções	Risco de viés baixo	Não houve risco associado a classificação das intervenções. O estudo foi prospectivo.
Viés devido a desvio das intervenções	Risco de viés sério	Estudo aberto, no qual seis dos 26 pacientes (23%) do grupo hidroxicloroquina também receberam azitromicina como co-intervenção. Além disso, co-intervenções não foram controladas e provavelmente não foram distribuídas de modo homogêneas entre os grupos de intervenção comparados.
Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Risco de viés sério	Seis dos 26 pacientes (23%) do grupo hidroxicloroquina não foram analisados para o desfecho relatado. Apesar de terem sido relatados como "perdas", o autor parecer ter realizado uma análise <i>per protocol</i> da intervenção.

Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Risco de viés moderado	Estudo aberto. Não foi descrito quem realizou a avaliação dos desfechos. Apesar de o desfecho ser laboratorial, os procedimentos de coleta dos <i>swabs</i> podem ser diferentes a depender do conhecimento sobre a alocação do participante.
Viés relacionado ao relato dos desfechos	Risco de viés sério	Desfechos clínicos planejados não foram relatados e o <i>time-point</i> principal relatado no estudo (6 dias) não foi planejado no protocolo disponível [EU Clinical Trials Register 2020-000890-25].
Viés geral	Risco de viés sério	O estudo possui risco de viés sério para vários domínios considerados na avaliação.

DISCUSSÃO

Apesar de estudos experimentais *in vitro* sugerirem potencial ação antiviral do hidroxicloroquina contra o COVID-19 [Gao 2020; Liu 2020], e de autoridades de saúde chinesas recomendarem o uso deste medicamento em pacientes com diagnóstico de infecção por COVID-19, esta revisão sistemática rápida identificou apenas um estudo com dados disponíveis sobre os efeitos clínicos da hidroxicloroquina para esta população [Gautret 2020]. Trata-se de um estudo aberto (sem mascaramento), não randomizado e que incluiu 42 participantes, um tamanho amostral inferior ao calculado pelos próprios autores (n =48).

Existem atualmente 52 tipos de vieses catalogados que podem contribuir para que resultados de estudos clínicos se distanciem da verdade [Catalogue of Bias Collaboration 2019]. Para que um estudo tenha resultados confiáveis e aplicáveis, é esperado que sejam adotados métodos rigorosos para prevenir a ocorrência destes vieses ao longo do planejamento, da condução e do relato do estudo. No entanto, este rigor metodológico, já conhecido desde a condução do primeiro ensaio clínico, não foi adotado no estudo de Gautret e colaboradores.

A presença de um grupo comparador semelhante (o que provavelmente não ocorreu neste estudo) é essencial para estimar o efeito real da hidroxicloroquina e avaliar

se esses efeitos são diferentes daqueles observados com o uso da melhor opção disponível, placebo ou curso natural da doença. Esta semelhança também contribui para que o efeito estimado possa ser devido exclusivamente à intervenção, eliminando o efeito de fatores presentes em diferentes níveis nos grupos comparados, como gravidade da doença, idade ou comorbidades. Um método de randomização apropriado evitaria esta confusão.

A ausência de métodos adequados para ocultar a alocação dos participantes é capaz de superestimar o efeito da intervenção em 37% a 41% [Schulz 1995]. Ou seja, a depender do tamanho do efeito, uma estimativa que signifique um benefício, pode na verdade estar equivocada.

A falta de mascaramento de participantes, equipe e avaliadores dos desfechos pode levar a desvios no processo de condução do estudo (como alterar a adesão ao tratamento e a notificação de eventos adversos) e no processo de avaliação dos resultados.

Os achados desta revisão sistemática rápida são consistentes com os resultados de uma revisão sistemática integrativa publicada recentemente, mas que considerou também estudos experimentais *in vitro* [Corteggiani 2020]. Os autores desta revisão concluíram também que, apesar de existirem algumas evidências pré-clínicas, a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina ainda não foi avaliada por estudos apropriados.

A existência de recomendações favoráveis de algumas partes envolvidas no processo decisório quanto ao uso de hidroxicloroquina ressalta a importância dos resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento para que os efeitos da hidroxicloroquina para pacientes com COVID-19 sejam conhecidos. Este é um ponto que precisa ser abordado em um contexto onde há urgência de respostas. Como esta revisão identificou 16 registros aprovados de estudos clínicos em andamento nas duas maiores plataformas de estudos clínicos (Clinicaltrials.gov e ICTRP-WHO), mais dados estarão em breve disponíveis.

Quanto aos aspectos regulatórios do uso *off-label* da hidroxicloroquina e da cloroquina para esta finalidade, em 19 de março de 2020, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) publicou as seguintes orientações em seu website: (a) esses medicamentos são registrados pela Agência para o tratamento da artrite, lúpus eritematoso, doenças fotossensíveis e malária; (b) não existem estudos conclusivos que apoiem o uso desses medicamentos no tratamento da COVID-19; (c) não há recomendação da Anvisa, até o momento, para o uso destes medicamentos para tratamento ou prevenção de infecção pelo COVID-19 [Anvisa 2020].

Por fim, a justificativa para uso de medicamentos para casos de COVID-19, assim como para qualquer outra doença, deve ser pautada na existência de benefícios clínicos (redução de mortalidade, e complicações respiratórias etc.) observados por meio de bons estudos clínicos, preferencialmente ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos.

O uso de um medicamento não deveria ser justificado unicamente por seus potenciais mecanismos de ação observados em estudos experimentais/ pré-clínicos. Exemplos recentes, como o uso de albumina em grandes queimados, já mostraram que esta não é uma estratégia aceitável quando o objetivo é oferecer um tratamento com melhor probabilidade de benefícios do que riscos.

Ignorar estes preceitos, certamente aumenta a incerteza na tomada de decisão - o que significa exatamente o oposto do que as pesquisas clínicas têm procurado seguir, de modo mais rigoroso, ao longo dos últimos 25 anos.

Desta forma, frente ao cenário alarmante em que estamos vivendo, é que se torna imprescindível que as decisões sejam informadas pelas melhores evidências disponíveis, de modo que as ações de hoje tenham maior probabilidade de trazer benefícios do que riscos à população. Neste sentido, qualquer recomendação sobre o uso de medicamentos para o tratamento da infecção por COVID-19 deve ser pautada em estudos com qualidade metodológica suficiente para minimizar a incerteza de seus resultados.

CONCLUSÕES

Com base nos achados nesta revisão sistemática rápida, a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina e da cloroquina em pacientes com COVID-19 é INCERTA e seu uso de rotina para esta situação NÃO pode ser recomendado até que os resultados dos estudos em andamento possam avaliar seus efeitos de modo apropriado.

REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Esclarecimentos sobre hidroxicloroquina e cloroquina. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/covid-19-esclarecimentos-sobre-hidroxicloroquina-e-cloroquina/219201 [Acessado em 19 de março de 2020].

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid review summit: then, now and in the future. 3–4 February 2015. CADTH Summit Series. CADTH: Vancouver, BC; 2015. Disponível em: <http://www.cadth.ca/cadth-summit-series>.

Catalogue of Bias Collaboration. Catalogue Of Bias. [Internet]. Catalogue Of Bias. 2019. Disponível em: <https://catalogofbias.org/biases/attrition-bias/> [Acessado em 19 de março de 2020].

China law translate. Novel Coronavirus Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan (Provisional 7th Edition). China Law Translate. 4 March 2020. Disponível em: <https://www.chinalawtranslate.com/coronavirus-treatment-plan-7/>. [Acessado em 19 de março de 2020].

Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005. [Epub ahead of print].

Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1998;52:377-384. Disponível em: <https://jech.bmj.com/content/jech/52/6/377.full.pdf>. [Acessado em 19 de março de 2020].

Gautret P, Lagiera JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020. In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

Gao J, Zhenxue T, Xu Y. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends*. 2020; 14(1):72-3.

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;336:924.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. [Acessado em 19 de março de 2020].

Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*.2020; 6:16. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>. [Acessado em 19 de março de 2020]

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Schünemann, H.J., Moja, L. Reviews: Rapid! Rapid! Rapid! ...and systematic. *Syst Rev* 4, 4 (2015). <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-4>

Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, et al Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA J Am Med Assoc [Internet]. 1995 273(5):408–12. Disponível em: <http://jama.amaassn.org/cgi/doi/10.1001/jama.273.5.408>. [Acessado em 19 de março de 2020].

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008.

Stern JAC, Herñan MA, Reeves BC, Savoić J, Berkman ND, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of intervention; BMJ 2016;355@i4919. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>. [Acessado em 18 de março de 2020].

Sung-sun K. Physicians work out treatment guidelines for coronavirus". *m.koreabiomed.com* (in Korean). 13 February 2020. Disponível em: <http://m.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7428>. [Acessado em 19 de março de 2020].

Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses.2012. Disponível em: http://ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm. [Acessado em 19 de março de 2020].

Yao X, Ye F, Zhang M, et al. "In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)". *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237. ISSN 1537-6591. PMID 32150618.

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"</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Antimalarials] explode all trees</p> <p>#7 (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine) OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-quinolinyl)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric OR Plaquenil</p> <p>#8 #4 OR #5 OR #6 OR #7</p> <p>#9 #3 AND #8</p>	2
Embase	<p>#1 'coronavirinae' OR 'coronavirinae'/exp OR coronavirinae OR 'corona virus'/exp OR 'corona virus' OR 'coronavirus'/exp OR coronavirus OR 'covid-19' OR covid OR 'sars-cov-2' OR coronaviruses OR deltacoronavirus OR deltacoronaviruses OR 'munia coronavirus hku13' OR 'coronavirus hku15' OR 'coronavirus, rabbit' OR 'rabbit coronavirus' OR 'coronaviruses, rabbit' OR 'rabbit coronaviruses' OR 'bulbul coronavirus hku11' OR 'thrush coronavirus hku12'</p> <p>#2 'hydroxychloroquine' OR 'hydroxychloroquine'/exp OR hydroxychloroquine OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline'/exp OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline' OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline diphosphate'/exp OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline diphosphate' OR 'chloroquinol'/exp OR chloroquinol OR 'ercoquin'/exp OR ercoquin OR 'hydrochloroquine'/exp OR hydrochloroquine OR 'hydrochloroquine'/exp OR hydrochloroquine OR 'oxychloroquine'/exp OR oxychloroquine OR 'quensyl'/exp OR quensyl OR 'sn 8137'/exp OR 'sn 8137' OR oxychlorochin OR hydroxychlorochin OR plaquenil OR 'hydroxychloroquine sulfate' OR 'hydroxychloroquine sulfate (1:1) salt' OR hidroxicloroquina OR hydroxychloroquinum OR oxichlorochine OR oxichloroquine OR 'chloroquine' OR 'chloroquine'/exp OR chloroquine OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin diphosphate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chloroquinoline' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline diphosphate' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline' OR 'a-cq' OR amokin OR</p>	24

	<p>amokine OR anoclor OR aralan OR aralen OR 'aralen hydrochloride' OR 'aralen phosphate' OR aralene OR arechin OR arechine OR arequine OR arthrochin OR arthrochine OR arthroquine OR artrichin OR artrichine OR artriquine OR avoclor OR avoclor OR bemaphata OR bemaphate OR bemasulph OR bipiquin OR cadiquin OR chemochin OR chemochine OR chingamine OR chingaminum OR chloraquine OR chlorochin OR chlorochine OR chlorofoz OR chloroquin OR 'chloroquin phosphate' OR 'chloroquine diphosphate' OR 'chloroquine disulfate' OR 'chloroquine disulphate' OR 'chloroquine hydrochloride' OR 'chloroquine phosphate' OR 'chloroquine streuli' OR 'chloroquine sulfate' OR 'chloroquine sulphate' OR chloroquinesulphate OR 'chloroquini diphosphas' OR 'chloroquinum diphosphoricum' OR chlorquin OR chlorquine OR choloquine OR 'choroquine sulfate' OR 'choroquine sulphate' OR cidanchin OR 'clo-kit junior' OR clorichina OR clorichine OR cloriquine OR cloroquina OR delagil OR delagyl OR dichinalex OR diclokin OR diquinalex OR diroquine OR emquin OR genocin OR gontochin OR gontochine OR gontoquine OR heliopar OR imagon OR iroquine OR klorokin OR klorokine OR klorokinofosfat OR lagaquin OR malaquin OR malarex OR malarivon OR malaviron OR maliaquine OR maquine OR mesylith OR mexaquin OR mirquin OR nivachine OR nivaquin OR nivaquine OR 'nivaquine (b)' OR 'nivaquine b' OR 'nivaquine dp' OR 'nivaquine forte' OR 'p roquine' OR quinachlor OR quingamine OR repal OR resochen OR resocheme OR resochein OR 'resochein junior' OR resoquina OR resoquine OR resochinon OR resoquina OR resoquine OR reumachlor OR roquine OR 'rp 3377' OR rp3377 OR sanoquin OR sanoquine OR silbesan OR siragan OR sirajan OR 'sn 7618' OR sn7618 OR solprina OR solprine OR tresochin OR tresochine OR tresoquine OR trochin OR trochine OR troquine OR 'w 7618' OR w7618 OR 'win 244' OR win244 OR 'antimalarial agent'/exp OR 'antimalarial agent' OR 'anti malaria drug'/exp OR 'anti malaria drug' OR 'antimalaria agent'/exp OR 'antimalaria agent' OR 'antimalaria drug'/exp OR 'antimalaria drug' OR 'antimalaria drug, synthetic'/exp OR 'antimalaria drug, synthetic' OR 'antimalarial'/exp OR antimalarial OR 'antimalarial drug'/exp OR 'antimalarial drug' OR 'antimalarials'/exp OR antimalarials OR 'antipaludean agent'/exp OR 'antipaludean agent' OR 'antiplasmodic agent'/exp OR 'antiplasmodic agent' OR 'synthetic antimalaria agent'/exp OR 'synthetic antimalaria agent'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
LILACS	<p>#1 MH:"Coronavirus" OR MH:B04.820.504.540.150\$ OR (Coronavirus) OR "COVID-19" OR (COVID) OR (SARS-CoV-2) OR (Deltacoronavirus) OR (Coronaviruses)</p> <p>#2 MH:"Hydroxychloroquine" OR MH:"Hidroxicloroquina" OR MH:D03.633.100.810.050.180.350\$ OR (Hydroxychloroquine) OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychlorochin) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Plaquenil) OR (Oxicloroquina) OR MH:"Cloroquina" OR MH:"Chloroquine" OR MH:D03.633.100.810.050.180\$ OR (Cloroquina) OR (Chloroquine) OR (Aralen) OR (Arechine) OR (Arequin) OR (Chingamin) OR (Chlorochin) OR (Chloroquine Sulfate) OR (Chloroquine Sulphate) OR (Khingamin) OR (Nivaquine) OR (Sulfate, Chloroquine) OR (Sulphate, Chloroquine) OR MH:"Antimaláricos" OR MH:"Antimalarials" OR MH:D27.505.954.122.250.100.085\$ OR (Antimaláricos) OR (Antimalarials) OR (Agents, Antimalarial) OR (Anti Malarials) OR (Anti-Malarials) OR (Antimalarial Agents) OR</p>	0

	<p>(Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 in [Lilacs]</p>	
MEDLINE (via PubMed)	<p>#1 "Coronavirus"[Mesh] OR "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"</p> <p>#2 "Hydroxychloroquine"[Mesh] OR (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine) OR "Chloroquine"[Mesh] OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR "Antimalarials"[Mesh] OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-quinoliny)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	54
Opengrey	<p>#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)</p>	76
ClinicalTrials.gov	<p>#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)</p> <p>#2 Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	12
WHO-ICTRP	<p>#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)</p> <p>#2 Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	33

Anexo 2. Características e detalhes metodológicos dos estudos em andamento

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT 04307693	Recrutando	11 de março 2020/ maio 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (150)	Hidroxiclороquina	Lopinavir/ritonavir Nenhuma intervenção	Detecção/Carga viral Tempo para melhora clínica Tempo para morte, UTI ou ventilação mecânica Progressão para suplementação de O2 Eventos adversos	Asian Medical Center
NCT 04303507	Ainda não recrutando	maio 2020/maio 2022	ECR	Participantes sem diagnóstico prévio de COVID-19 (10.000)	Cloroquina	Placebo	Duração COVID-19 Número de casos assintomáticos Número de casos sintomáticos Gravidade de sintomas	University of Oxford
NCT 04315896	Ainda não recrutando	23 março 2020/22 março 2021	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 e quadro respiratório grave (500)	Hidroxiclороquina	Placebo	Mortalidade por todas as causas Duração da hospitalização Necessidade de ventilação mecânica Eventos adversos	Sanofi
NCT 04316377	Ainda não recrutando	23 março 2020/25 março 2023	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19, hospitalizados e quadro respiratório grave (202)	Hidroxiclороquina	Tratamento usual	Mortalidade Duração da hospitalização Necessidade de ventilação mecânica Necessidade de UTI - Detecção/Carga viral	University Hospital, Akershus

NCT 04261517	Recrutando	6 fevereiro 2020/ 31 dezembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (30)	Hidroxicloroquina	Nenhum tratamento	Mortalidade Detecção/Carga viral Eventos adversos Proporção de pacientes com quadro grave	Shanghai Public Health Clinical Center
NCT 04308668	Recrutando	17 março / maio 2021	ECR	Pacientes expostos a algum caso de COVID- 19 (1.500)	Hidroxicloroquina	Placebo	Número de participantes com COVID-19 Gravidade dos casos Hospitalização Mortalidade Descontinuação/Saíd a do estudo	University of Minnesota
ChiCTR 2000030718	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (80)	Hidroxicloroquina	Nenhum tratamento	Mortalidade Gravidade de quadro respiratório Tempo para remissão Detecção/Carga viral Duração de suporte com O ₂	Hubei Clinical Research Center for Emergency and Resuscitation
ChiCTR 2000029988	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 e quadro grave (80)	Cloroquina	Nenhum tratamento	Mortalidade por todas as causas Duração da hospitalização Duração de internação na UTI Duração de ventilação mecânica	Hubei Clinical Research Center for Emergency and Resuscitation
ChiCTR 2000029939*	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19	Cloroquina	Nenhum tratamento	Mortalidade específica Duração da hospitalização	HwaMei Key Research Fund (2020HMZD18)

(100)

ChiCTR 2000029935*	Recrutando	Não relatado	Ensaio clínico com braço único	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (100)	Cloroquina	NA	Mortalidade específica	HwaMei Key Research Fund
ChiCTR 2000029899/ ChiCTR2000 029898	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (100)	Hidroxiclороquina	Cloroquina	Tempo para “cura” Mortalidade por todas as causas	Peking University Third Hospital
ChiCTR 2000029868	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (200)	Hidroxiclороquina	Nenhum tratamento	Detecção/Carga viral	SPH Shangai Zhongxi Phramceutical cp. Ltda.
ChiCTR 2000029741	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (112)	Hidroxiclороquina	Lopinavir / Ritonavir	Duração da hospitalização Proporção de casos graves Mortalidade por todas as causas	Sun Yat-Sen University
ChiCTR 2000029740	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (78)	Hidroxiclороquina	Nenhum tratamento	Detecção/Carga viral	The First Hospital of Peking University
ChiCTR 2000029559	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (200)	Hidroxiclороquina	Placebo	-Detecção/Carga viral	Renmin Hospital of Wuhan University
ChiCTR 2000029542	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19	Cloroquina	Nenhum tratamento	Mortalidade por todas as causas Duração de internação na UTI	Sun Yat sen Memorial Hospital of Sun

(20)

Duração da
hospitalização

Yat sen
University

* Não foi possível confirmar se dois os registros são de um único estudo.