

## HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA PARA INFECÇÃO POR COVID-19.

Revisão sistemática rápida – atualização 27/03/2020.

*Esta revisão rápida (rapid review methodology) foi produzida 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.*

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.

Agradecimentos: Os autores agradecem imensamente a pesquisadora May Ee Png, da University of Oxford (*Nuffield Department of Primary Care Health Sciences*) pela tradução do artigo de Chen 2020 para a língua inglesa.

São Paulo, 27 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, 30 estudos foram incluídos: um ensaio clínico randomizado aberto, um ensaio clínico não randomizado, aberto, em andamento, com dados parciais publicados e 28 estudos clínicos em andamento sem dados publicados. Os resultados de eficácia dos dois estudos para o desfecho 'detecção de carga viral em *swab* oral' (desfecho intermediário), foi avaliado em um total de 72 participantes. Para este desfecho, os achados dos estudos foram discordantes: um estudo observou maior frequência de negatificação viral associado a hidroxicloroquina, enquanto o outro estudo não observou diferença entre hidroxicloroquina e o grupo controle. Os dois estudos possuem limitações metodológicas quando avaliados por ferramentas próprias para cada desenho de estudo (Tabela de Risco de Viés da Cochrane e ROBINS-I). **Conclusão:** Esta revisão sistemática rápida identificou dois estudos clínicos (com dados disponíveis), com qualidade metodológica limitada, que avaliaram os efeitos da hidroxicloroquina para infecção por COVID-19. Com base nos achados destes dois estudos, a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina e da cloroquina em pacientes com COVID-19 ainda é incerta e seu uso de rotina para esta situação não deveria ser recomendado até que os resultados dos estudos em andamento possam avaliar seus efeitos (benefícios e riscos) 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.

## (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:

- Opendgrey (<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 e atualizadas em 27 de março de 2020, com exceção da base WHO-ICTRP que está indisponível temporariamente.

### *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**

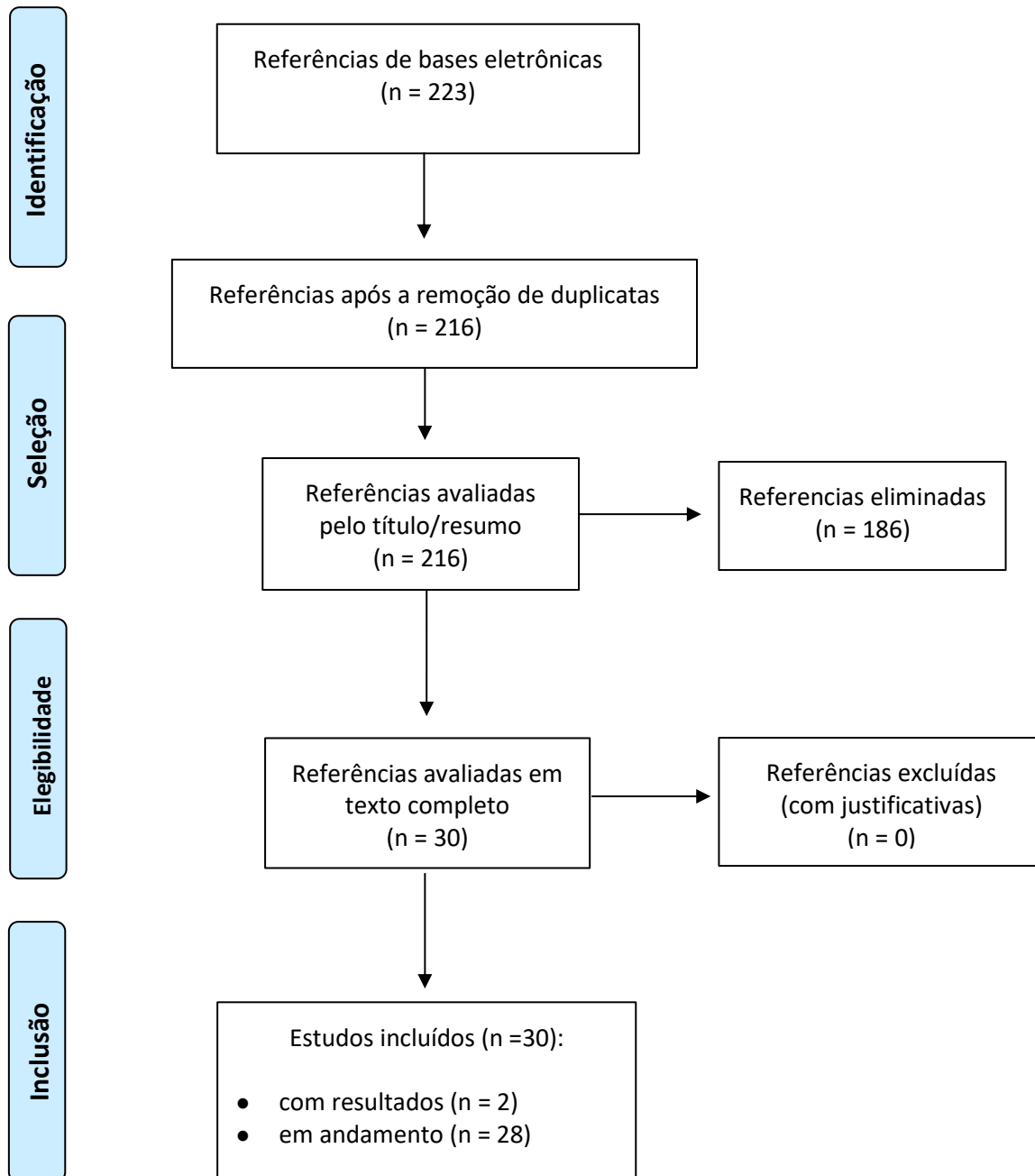
### **Resultados da busca**



As estratégias de busca recuperaram 223 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas sete referências duplicadas (referências idênticas) e 186 referências que não estavam de acordo com o PICOS após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A leitura do texto completo das 30 referências selecionadas confirmou a elegibilidade (segunda etapa). O fluxograma do processo de seleção está apresentado na **Figura 1**. Após o processo de seleção, 30 estudos foram incluídos:

- um ensaio clínico randomizado [Chen 2020]. Este estudo foi publicado no idioma Chinês e traduzido para o Inglês (ver seção agradecimentos). A versão traduzida foi utilizada para a realização das análises desta revisão.
- um ensaio clínico não randomizado em andamento, mas com resultados parciais publicados [Gautret 2020].
- 28 estudos clínicos em andamento.

**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção de estudos



O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados de dos estudos clínicos com resultados disponíveis. Os detalhes atualizados dos 28 estudos em andamento estão apresentados no quadro do **Anexo 2**. Durante esta atualização, foram observadas mudanças ou atualizações nas informações nos registros de alguns estudos em andamento, incluindo número de participantes, data de início e término e desfechos avaliados.

Os dois estudos incluídos nas análises consideraram o mesmo desfecho primário (detecção viral), em um período de seguimento semelhante (6 e 7 dias). No entanto, não foi considerado apropriado realizar síntese quantitativa de seus resultados (metanálise) devido aos seguintes aspectos relacionados à heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos:

- Diferentes desenhos de estudo: ensaio clínico randomizado [Chen 2020] e ensaio clínico não randomizado [Gautret 2020].
- Diferentes métodos de análises dos dados: análise por intenção por tratar [Chen 2020] e análise *per protocol* [Gautret 2020].
- Diferentes doses de hidroxicloroquina: 400mg/dia [Chen 2020] e 600mg/dia [Gautret 2020].
- Diferença na média de idade dos participantes do grupo controle:  $50,5 \pm 3,8$  [Chen 2020] e  $37,3 \pm 24,0$  [Gautret 2020]. A diferença no desvio padrão dos grupos controles também mostra que a dispersão de idade foi muito menor no estudo Chen 2020, aumentando a heterogeneidade.
- Diferença na ocorrência do desfecho 'negativação da carga viral' nos grupos controle dos dois estudos: 93,3% [Chen 2020] e 12,5% [Gautret 2020]. Esta diferença pode indicar que as populações dos dois estudos não eram similares e/ou as co-intervenções utilizadas nos dois estudos foram diferentes, podendo impactar os efeitos observados da intervenção.
- Diferenças entre as co-intervenções permitidas durante a condução do estudo.

**Quadro 1.** Aspectos metodológicos e principais achados dos estudos incluídos

<b>Estudo</b>	<b>Chen 2020</b>	<b>Gautret 2020</b>
<b>Desenho</b>	Ensaio clínico aberto randomizado (NCT04261517)	Ensaio clínico aberto não randomizado (EU Clinical Trials Register 2020-000890-25)
<b>População / Condição de interesse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19</li> <li>• &gt; 18 anos de idade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19</li> <li>• &gt; 12 anos de idade</li> </ul>
<b>Intervenção</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidroxicloroquina 400mg/1x dia por 5 dias (n = 15)</li> <li>• Tratamento padrão (n = 15)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidroxicloroquina 200mg - 3 vezes/dia por 10 dias (n = 20)</li> <li>• Hidroxicloroquina 200mg - 3 vezes/dia por 10 dias associada a azitromicina (500mg 1x/dia + 250mg/dia por 4 dias) (n = 6)</li> <li>• Tratamento padrão (n = 16)</li> </ul>
<b>Financiamento</b>	Público (Shanghai Public Health Clinical Center)	Público (governo Francês)
<b>Ausência de detecção viral em swab de orofaringe por PCR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Após 7 dias de tratamento: 86,7% (13/15) no grupo hidroxicloroquina estava sem detecção viral <i>versus</i> 93,3% (14/15) no grupo controle (p &gt; 0.05)</li> <li>• Após 14 dias, todos os 30 pacientes apresentaram o exame negativo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Após 6 dias de tratamento: 70% do grupo hidroxicloroquina estava sem detecção viral <i>versus</i> 12,5% no grupo controle (p = 0.001)</li> <li>• Análise <i>post-hoc</i>: 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.</li> </ul>
<b>Eventos adversos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo hidroxicloroquina: quatro eventos <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Diarreia (n = 2)</li> <li>○ Piora do quadro clínico com descontinuidade do tratamento (n= 1)</li> </ul> </li> </ul>	Não avaliado

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aumento transitório de aspartato aminotransferase (n=1)</li> <li>● Grupo controle: 3 eventos <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aumento da creatinina sérica (n=1)</li> <li>○ Anemia (n=1)</li> <li>○ Aumento transitório de aspartato aminotransferase (n = 1).</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Tempo até a negatificação da carga viral (PCR)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Grupo hidroxicloroquina: mediana 4 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 9)</li> <li>● Grupo controle: Mediana 2 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 4).</li> </ul>	Não avaliado
<b>Progressão radiológica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Grupo hidroxicloroquina: 33% (5/15) apresentaram melhora radiológica após 3 dias de seguimento e 100% após 14 dias.</li> <li>● Grupo controle: 46,7% apresentaram melhora radiológica (7/15) após 3 dias de seguimento e 100% após 14 dias.</li> </ul>	Não avaliado
<b>Mortalidade</b>	Não houve mortes em nenhum dos grupos em 14 dias de seguimento.	Não relatado
<b>Risco de viés</b>	Alto para viés de performance e incerto para vieses de seleção e detecção.	Risco de viés geral: sério

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

## Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

O julgamento do risco de viés dos estudos incluídos, bem como as justificativas para cada julgamento, está apresentado nos **Quadros 2 e 3**.

**Quadro 2.** Risco de viés do ensaio clínico randomizado [Chen 2020] utilizando a tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019]

Domínio	Julgamento geral para o domínio	Comentários e justificativas
Geração da sequência	Risco incerto	Não relatado.
Sigilo de alocação	Risco incerto	Não relatado.
Mascaramento dos participantes/equipe	<b>Alto risco</b>	Estudo aberto.
Mascaramento do avaliador dos desfechos	Risco incerto	Não está claro se o avaliador dos desfechos foi mascarado.
Dados incompleto dos desfechos	<b>Baixo risco</b>	Apenas um participante do grupo intervenção teve a hidroxicloroquina descontinuada devido à piora do quadro clínico. A análise realizada foi por intenção por tratar.
Relato seletivo dos desfechos	<b>Baixo risco</b>	O registro do clinicaltrials.gov (NCT04261517) foi publicado no dia 07/02/2020 e o período de inclusão de participantes foi de 06/02 a 25/02. Apesar deste atraso de um dia no registro, pelo número de participantes e pela extensão de recrutamento considerou-se que o preenchimento do protocolo foi prospectivo. Deste modo, julgou-se que os desfechos primários foram pré-planejados e relatados na publicação.
Outras fontes de vieses	<b>Baixo risco</b>	Não foi identificado nenhuma outra fonte de viés aparente.

**Quadro 3.** Risco de viés do ensaio clínico não randomizado [Gautret 2020] em andamento com resultados parciais 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 hidroxiquina 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 hidroxiquina 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 hidroxiquina 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 dois estudos com dados disponíveis sobre os efeitos clínicos da hidroxicloroquina para esta população [Chen 2020]:

- um estudo aberto (sem mascaramento), não randomizado e que incluiu 42 participantes, um tamanho amostral inferior ao calculado pelos próprios autores (n = 48) [Gautret 2020];
- um estudo aberto, randomizado e que incluiu 30 participantes [Chen 2020].

Existem atualmente 58 tipos de vieses catalogados que podem contribuir para que resultados de estudos clínicos se distanciem da verdade [Catalogue of Bias Collaboration 2019; Pacheco 2020]. 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 pelos dois estudos apresentados.

A presença de um grupo comparador semelhante (o que provavelmente não ocorreu em Gautret 2020) 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. Apesar do estudo de Chen 2020 ser descrito como randomizado, detalhes da randomização e de medidas para se manter o sigilo de alocação não foram apresentadas pelos autores.

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 28 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.

A prescrição excepcional para pacientes com quadros graves de infecção por COVID-19, que não tenham riscos aumentados de eventos adversos associados ao uso da hidroxicloroquina, e dentro de um contexto de investigação científica, precisa ser discutida individualmente.

## CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática rápida identificou dois estudos clínicos (com dados disponíveis), com qualidade metodológica limitada, que avaliaram os efeitos da hidroxicloroquina para infecção por COVID-19. Com base nos achados destes dois estudos, a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina e da cloroquina em pacientes com COVID-19 ainda é incerta e seu uso de rotina para esta situação não deveria ser recomendado até que os resultados dos estudos em andamento possam avaliar seus efeitos (benefícios e riscos) 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](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].

Chen J, Liu D, Liu P, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. 2020;49(1). doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.

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](http://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.

Pacheco RL, Latorraca CDOC, Martimbianco ALC, *et al*. Translation of Oxford's CEBM catalogue of bias into Portuguese: contributing to the dissemination of conscientious thinking on health research. *BMJ Evidence-Based Medicine* Published Online First: 26 March 2020. doi: 10.1136/bmjebm-2019-111329. Disponível em: <https://ebm.bmj.com/content/early/2020/03/25/bmjebm-2019-111329.info>. [Acessado em 27 de março de 2020]

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.ama-assn.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, Hernán MA, Reeves BC, Savoic 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](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	#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees #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" #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Antimalarials] explode all trees #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)	2

	<p>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-quinoliny)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric OR Plaquenil  #8 #4 OR #5 OR #6 OR #7  #9 #3 AND #8</p>	
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 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 avloclor 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 clorochina 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 klorokinfosfat OR lagaquin OR malaquin OR malarex OR malarivon OR malaviron OR maliaquine OR maquine OR mesylith OR mexaquin OR mirquin OR</p>	24

	<p>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 resoquinon 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 (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 in [Lilacs]</p>	0
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</p>	61



	<p>"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-quinolinyl)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	
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>	27
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
NCT04307693	Recrutando	11 de março 2020/ maio 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (150)	Hidroxicloroquina	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	Asan Medical Center
NCT04318444	Ainda não recrutando	março 2020/março 2020	ECR	Participantes que possuíram contato domiciliar ou sem serviços hospitalares com pacientes com COVID-19 (1600)	Hidroxicloroquina	Placebo	Número de casos com infecção por COVID-19 Número de casos com sintomas de infecção por COVID-19	Columbia University
NCT04303507	Ainda não recrutando	abril 2020/abril 2021	ECR	Participantes sem diagnóstico prévio de COVID-19 (40000)	Hidroxicloroquina /Cloroquina	Placebo	Duração COVID-19 Número de casos assintomáticos Número de casos sintomáticos Gravidade de sintomas	University of Oxford
NCT04315896	Ainda não recrutando	23 março 2020/22 março 2021	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 e quadro respiratório grave (500)	Hidroxicloroquina	Placebo	Mortalidade por todas as causas Duração da hospitalização Necessidade de ventilação mecânica Eventos adversos	Sanofi

NCT04323631	Ainda não recrutando	março 2020/dezembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (1116)	Hidroxicloroquina	Nenhum tratamento	Número de participantes com infecção grave ou morte	Rambam Health Care Campus
NCT04318015	Ainda não recrutando	01 abril 2020/ 31 março 2021	ECR	Profissionais da saúde que tiveram contato com pacientes com COVID-19 (400)	Hidroxicloroquina	Placebo	Número de infecções sintomáticas Absenteísmo Complicações	National Institute of Respiratory Diseases, Mexico / Sanofi
NCT04316377	Ainda não recrutando	23 março 2020/25 março 2023	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19, hospitalizados e quadro respiratório grave (202)	Hidroxicloroquina	Tratamento usual	Mortalidade Duração da hospitalização Necessidade de ventilação mecânica Necessidade de UTI Detecção/Carga viral	University Hospital, Akershus
NCT04319900	Recrutando	5 março 2020/ 25 junho 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (100)	Cloroquina + Favipiravir	Favipiravir	Tempo para melhora dos sintomas	Beijing Chao Yang Hospital
NCT04321616	Ainda não recrutando	26 março 2020/novembro 2020	ECR	Pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 (700)	Hidroxicloroquina	Remdesivir Nenhum tratamento	Mortalidade por todas as causas Necessidade de UTI Necessidade de ventilação mecânica	Oslo University Hospital
NCT04308668	Recrutando	17 março / maio 2020	ECR	Pacientes expostos a algum caso de COVID-19 (3000)	Hidroxicloroquina	Placebo	Número de participantes com COVID-19 Gravidade dos casos Hospitalização Mortalidade	University of Minnesota

							Descontinuação/Saída do estudo	
NCT04321993	Ainda não recrutando	março 2020/ julho 2021	ECNR	Pacientes hospitalizados com COVID-19 e doença moderada/grave (1000)	Hidroxicloroquina	Lopinavir/ritonavir Baricitinib Sarilumab	Estado clínico Mortalidade Duração da doença	Nova Scotia Health Authority
ChiCTR2000030718	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 O2	Hubei Clinical Research Center for Emergency and Resuscitation
ChiCTR2000029988	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
ChiCTR2000029939*	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (100)	Cloroquina	Nenhum tratamento	Mortalidade específica Duração da hospitalização	HwaMei Key Research Fund (2020HMZD18)
ChiCTR2000029935*	Recrutando	Não relatado	Ensaio clínico com braço único	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (100)	Cloroquina	NA	Mortalidade específica	HwaMei Key Research Fund (2020HMZD18)
ChiCTR2000029899/ ChiCTR2000029898	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (100)	Hidroxicloroquina	Cloroquina	Tempo para "cura" Mortalidade por todas as causas	Peking University Third Hospital

ChiCTR2000029868	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (200)	Hidroxicloroquina	Nenhum tratamento	Deteção/Carga viral	SPH SHANGHAI ZHONGXI PHARMACEUTICAL CO., LTD
ChiCTR2000029741	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (112)	Hidroxicloroquina	Lopinavir / Ritonavir	Duração da hospitalização Proporção de casos graves Mortalidade por todas as causas	Sun Yat-Sen University
ChiCTR2000029740	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (78)	Hidroxicloroquina	Nenhum tratamento	Deteção/Carga viral	The First Hospital of Peking University
ChiCTR2000029559	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (200)	Hidroxicloroquina	Placebo	Deteção/Carga viral	Renmin Hospital of Wuhan University
ChiCTR2000029542	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (20)	Cloroquina	Nenhum tratamento	Mortalidade por todas as causas Duração de internação na UTI Duração da hospitalização	Sun Yat sen Memorial Hospital of Sun Yat sen University
NCT04321278	Ainda não recrutando	23 março 2020/30 agosto 2020	ECR	Participantes com diagnóstico provável ou confirmado de COVID-19 (440)	Hidroxicloroquina	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Estado clínico Mortalidade por todas as causas Duração da hospitalização Número de dias sem ventilação mecânica	Hospital Israelita Albert Einstein
NCT04303299	Ainda não recrutando	15 março 2020/30 novembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19	Oseltamivir + Cloroquina	Diferentes combinações de Oseltamivir, Darunavir,	Deteção/Carga viral Mortalidade Número de dias com ventilação mecânica	Rajavithi Hospital

				(80)		Lopinavir e Faviparivir		
NCT04322123	Ainda não recrutando	6 abril 2020/30 agosto 2020	ECR	Participantes com diagnóstico provável ou confirmado de COVID-19 (630)	Hidroxiclороquina	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Estado clínico Mortalidade por todas as causas Duração da hospitalização Necessidade de intubação	Hospital do Coração
NCT04324463	Ainda não recrutando	1 abril 2020/30 setembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (1500)	Cloroquina + Azitromicina	Nenhuma intervenção	Admissão hospitalar ou morte Necessidade de ventilação mecânica ou morte	Population Health Research Institute
NCT04304053	Recrutando	18 março 2020/15 junho 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (3040)	Hidroxiclороquina + Darunavir	Nenhuma intervenção	Incidência de casos de COVID-19 em contatos	Fundacio Lluita Contra la SIDA
NCT04322396	Ainda não recrutando	1 abril 2020/31 outubro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (226)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Placebo	Estado clínico Mortalidade Duração da hospitalização	Chronic Obstructive Pulmonary Disease Trial Network, Denmark
NCT04323527	Recrutando	23 março 2020/31 agosto 2020	ECR	Participantes com diagnóstico provável ou confirmado de COVID-19 (440)	Cloroquina (baixa dose)	Cloroquina (alta dose)	Mortalidade Duração da hospitalização Duração da ventilação mecânica	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado

\* Não foi possível confirmar se os registros são referentes a um único estudo.