

HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA PARA INFECÇÃO POR COVID-19.

Revisão sistemática rápida – atualização 10/04/2020.

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:

- Rafael Leite Pacheco, pesquisador do DEGS
- Daniela Vianna Pachito, pesquisadora do NATS-HSL
- Ângela Maria Bagattini, pesquisadora do NATS-HSL
- Rachel Riera, coordenadora do NATS-HSL

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, 10 de abril de 2020.

Citar como: Pacheco RL, Pachito DV, Bagattini AM, Riera R. Hidroxicloroquina e cloroquina para infecção por COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em:

<https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/10/rapid-review-hidroxicloroquina-covid19/>.

Acessado em: [inserir dia, mês, ano]

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 hidroxiclороquina e cloroquina para infecção por COVID-19. **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*). **Resultados:** Após o processo de seleção, 68 estudos foram incluídos: dois ensaios clínicos randomizados (abertos), um ensaio clínico não randomizado com dados parciais publicados e 65 estudos clínicos em andamento. Os resultados de eficácia de 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 negatização viral associado a hidroxiclороquina, enquanto o outro estudo não observou diferença entre hidroxiclороquina e o grupo controle. O terceiro estudo, com 62 participantes, mostrou que houve benefício com a hidroxiclороquina com relação ao tratamento convencional com relação ao tempo para melhora da febre e da tosse e na imagem tomográfica do pulmão. Os três estudos possuem limitações metodológicas importantes quando avaliados por ferramentas próprias para cada desenho de estudo (Tabela de Risco de Viés da Cochrane e ROBINS-I), o que reduz a confiança em seus resultados. **Conclusão:** Esta revisão sistemática rápida identificou três estudos clínicos (com dados disponíveis), com qualidade metodológica limitada, que avaliaram os efeitos da hidroxiclороquina para infecção por COVID-19. Com base nos achados destes estudos, a eficácia e a segurança da hidroxiclороquina e da cloroquina em pacientes com COVID-19 ainda é incerta. Espera-se que os resultados dos 65 estudos em andamento, incluindo 159.699 participantes, possam modificar esta conclusão.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; Hidroxiclороquina; 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 hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina para esta finalidade já está sendo disseminado globalmente. A falta deste medicamento para pacientes portadores de doenças para as quais a hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina 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 hidroxiclороquina e da cloroquina para infecção por COVID-19.

Pergunta estruturada (acrônimo PICOS):

A hidroxiclороquina 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): hidroxiclороquina 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 de coorte e estudos caso-controle.

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 ou de exames de imagem.

Busca por estudos



Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Elsevier);
- Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde – BVS)
- 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>).

Foi realizada busca manual na seguinte base e relatos de estudos ainda não publicados em periódico indexados:

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

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 e atualizadas em 27 de março, 3 de abril e 9 de abril 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].

Apresentação dos resultados

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. Os dados dos desfechos avaliados pelos estudos incluídos foram relatados, sempre que disponíveis, 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 foi utilizada a abordagem GRADE [Guyatt 2008] e construída uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos por meio da plataforma GRADEpro GDT.



RESULTADOS

Resultados da busca

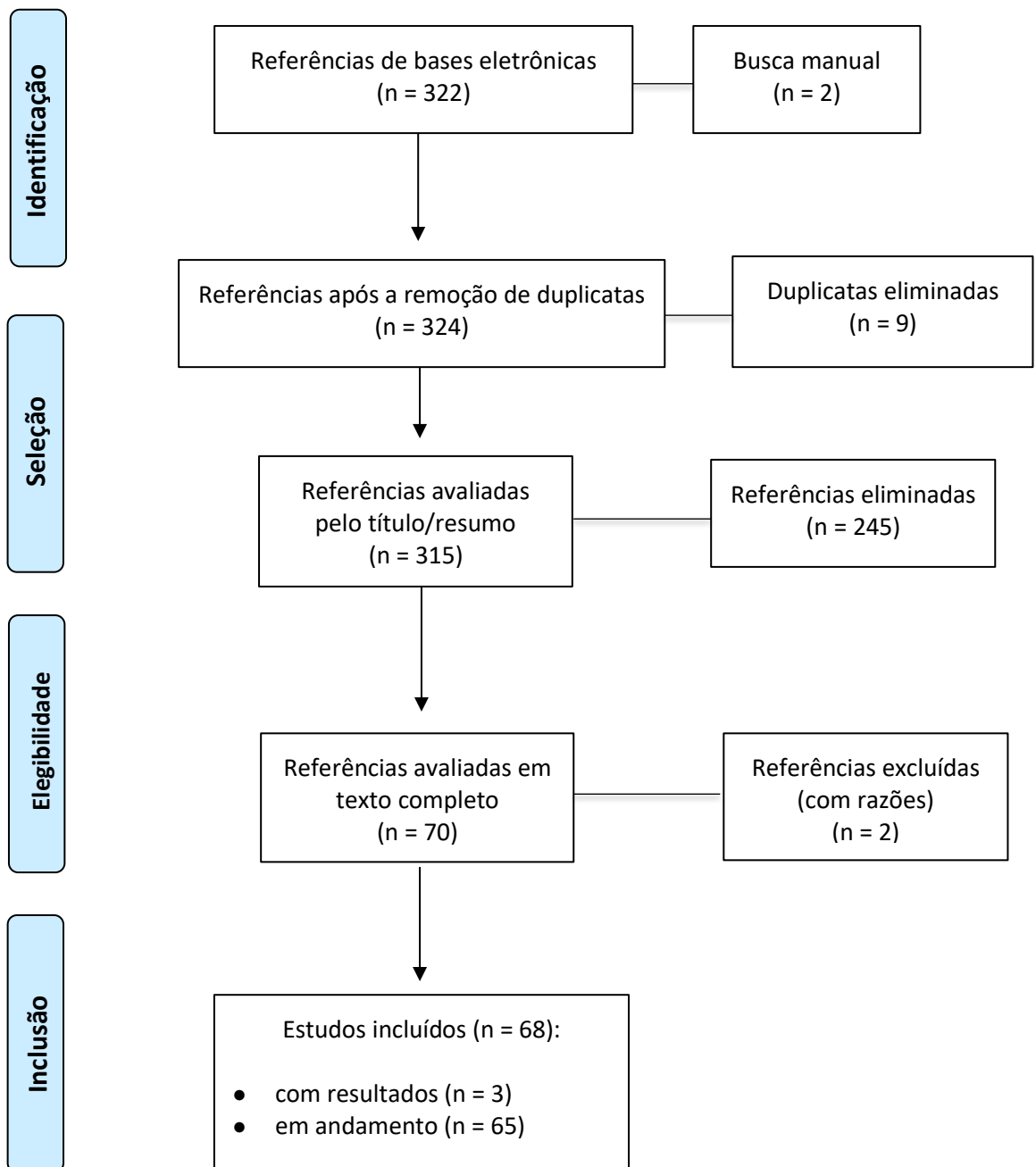
As estratégias de busca recuperaram 324 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas nove referências duplicadas (referências idênticas) e 245 referências que não estavam de acordo com o PICOS após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A leitura do texto completo das 70 referências selecionadas confirmou a elegibilidade de 68 referências e excluiu duas [Gautret 2020b e Million 2020] (segunda etapa). Os estudos excluídos eram estudos observacionais sem grupo comparador (razão para exclusão) [Gautret 2020b e Million 2020]. Assim, após o processo de seleção, os seguintes estudos foram incluídos:

- dois ensaios clínicos randomizados [Chen 2020a; Chen 2020b]. O estudo de Chen 2020a 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 2020a].
- 65 estudos clínicos em andamento (**Anexo 2**).

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



Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos





O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados dos três estudos clínicos com resultados disponíveis. Os detalhes atualizados dos 65 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.

Dois dos estudos incluídos nas análises [Chen 2020a; Gautret 2020a] 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 2020a] e ensaio clínico não randomizado [Gautret 2020a].
- Diferentes métodos de análises dos dados: análise por intenção por tratar [Chen 2020a] e análise *per protocol* [Gautret 2020a].
- Diferentes doses de hidroxicloroquina: 400mg/dia [Chen 2020a] e 600mg/dia [Gautret 2020a].
- Diferença na média de idade dos participantes do grupo controle: $50,5 \pm 3,8$ [Chen 2020a] e $37,3 \pm 24,0$ [Gautret 2020a]. A diferença no desvio padrão dos grupos controles também mostra que a dispersão de idade foi muito menor no estudo Chen 2020a, aumentando a heterogeneidade.
- Diferença na ocorrência do desfecho 'negativação da carga viral' nos grupos controle dos dois estudos: 93,3% [Chen 2020a] e 12,5% [Gautret 2020a]. 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

Estudo	Chen 2020a	Chen 2020b	Gautret 2020a
Desenho	Ensaio clínico aberto randomizado (NCT04261517)	Ensaio clínico randomizado (ChiCTR2000029559)	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 > 18 anos de idade 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19 Diagnóstico tomográfico de pneumonia > 18 anos de idade 	<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"> Hidroxiclороquina 400mg/dia por 5 dias (n = 15) Tratamento padrão (n = 15) 	<ul style="list-style-type: none"> Hidroxiclороquina 400mg/dia por 5 dias (n = 31) Tratamento padrão (n = 31) 	<ul style="list-style-type: none"> Hidroxiclороquina 600mg/dia por 10 dias (n = 20) Hidroxiclороquina 600mg/dia por 10 dias associada a azitromicina (500mg/dia + 250mg/dia por 4 dias) (n = 6) Tratamento padrão (n = 16)
Financiamento	Público (Shanghai Public Health Clinical Center)	Público (Epidemiological Study of COVID-19 Pneumonia to Science and Technology Department of Hubei Province)	Público (governo francês)
Ausência de detecção viral em swab de orofaringe por PCR	<ul style="list-style-type: none"> Após 7 dias de tratamento: 86,7% (13/15) do grupo hidroxiclороquina estava sem detecção viral <i>versus</i> 93,3% (14/15) do grupo controle (p > 0.05) Após 14 dias, todos os 30 pacientes apresentaram o exame negativo 	Não relatado	<ul style="list-style-type: none"> Após 6 dias de tratamento: 70% do grupo hidroxiclороquina estava sem detecção viral <i>versus</i> 12,5% no grupo controle (p = 0.001) Análise <i>post-hoc</i>: 100% do grupo hidroxiclороquina + azitromicina (n = 6) <i>versus</i> 57,1% no grupo hidroxiclороquina isolada <i>versus</i> 12,5% no grupo tratamento padrão.



Eventos adversos	<ul style="list-style-type: none">• Grupo hidroxicloroquina: quatro eventos<ul style="list-style-type: none">○ Diarreia (n = 2)○ Piora do quadro clínico com descontinuidade do tratamento (n= 1)○ Aumento transitório de aspartato aminotransferase (n=1)• Grupo controle: 3 eventos<ul style="list-style-type: none">○ Aumento da creatinina sérica (n=1)○ Anemia (n=1)○ Aumento transitório de aspartato aminotransferase (n = 1).	<ul style="list-style-type: none">• Grupo hidroxicloroquina: dois eventos<ul style="list-style-type: none">○ <i>Rash</i> cutâneo (n = 1)○ Cefaleia (n= 1)	Não avaliado
Tempo até a negatificação da carga viral (PCR)	<ul style="list-style-type: none">• Grupo hidroxicloroquina: Mediana 4 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 9)• Grupo controle: Mediana 2 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 4).	Não relatado	Não avaliado
Progressão radiológica	<ul style="list-style-type: none">• Grupo hidroxicloroquina: 33% (5/15) apresentaram melhora radiológica após 3 dias de seguimento e 100% após 14 dias.• Grupo controle: 46.7% apresentaram melhora radiológica (7/15) após 3 dias de seguimento e 100% após 14 dias.	<ul style="list-style-type: none">• Grupo hidroxicloroquina: 80,6% (25/31) apresentaram melhora radiológica após 5 dias de seguimento.• Grupo controle: 54,8% (17/31) apresentaram melhora após 5 dias. (p = 0,0476, teste chi²)	Não avaliado
Tempo para melhora clínica	Não avaliado	<ul style="list-style-type: none">• Tempo para melhora da febre:<ul style="list-style-type: none">○ Hidroxicloroquina: média 2,2 dias (DP 0,4)○ Controle: média 3,2 dias (DP 1,3) (p = 0,0008)• Tempo para melhora da tosse:	Não avaliado



		<ul style="list-style-type: none"> ○ Hidroxicloroquina: média 2 dias (DP 0,2) ○ Controle: média 3,1 dias (DP 1,5) <p>(p = 0,0016)</p>	
Mortalidade	Não houve nenhuma morte em nenhum dos grupos em 14 dias de seguimento.	Não relatado	Não relatado
Risco de viés	Alto para viés de performance e incerto para viés de seleção e detecção.	Incerto para viés de performance e detecção, alto para viés de relato.	Risco de viés geral: sério

DP: desvio-padrão; 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 dos ensaios clínicos randomizados incluídos, utilizando a tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019]

Domínio/Estudo	Chen 2020a	Chen 2020b
Geração da sequência	Risco incerto Não relatado	Baixo risco <i>'Randomization was performed through a computer-generated list stratified by site.'</i> Os autores relatam o método de randomização e ele parece adequado.
Sigilo de alocação	Risco incerto Não relatado	Risco incerto <i>'Treatments were assigned after confirming the correctness of the admission criteria. Neither the research performers nor the patients were aware of the treatment assignments.'</i> O método utilizado para manter o sigilo de alocação dos participantes não está claro.



Mascaramento de participantes/ equipe	<p>Alto risco</p> <p>Estudo aberto</p>	<p>Risco Incerto</p> <p><i>'[...] all received the standard treatment (oxygen therapy, antiviral agents, antibacterial agents, and immunoglobulin, with or without corticosteroids) [...] patients in the control group with the standard treatment only.'</i></p> <p>Apesar de o protocolo citar que haveria um grupo placebo, não houve menção de métodos para manter o mascaramento no relato do estudo. A descrição do grupo controle inclui apenas o tratamento padrão. Este estudo possui alta probabilidade de ser aberto. Foi realizado contato com os autores do estudo para mais detalhes, mas ainda não houve resposta.</p>
Mascaramento do avaliador dos desfechos	<p>Risco incerto</p> <p>Não está claro se o avaliador dos desfechos foi mascarado.</p>	<p>Risco Incerto</p> <p>Idem domínio acima</p>
Dados incompleto dos desfechos	<p>Baixo risco</p> <p>Apenas um participante do grupo intervenção teve a hidroxicloroquina descontinuada devido à piora do quadro clínico. A análise realizada foi por intenção por tratar.</p>	<p>Baixo risco</p> <p><i>'62 patients were identified as having COVID-19 and enrolled in this study, none quit'</i></p> <p>Não houve perdas.</p>
Relato seletivo dos desfechos	<p>Baixo risco</p> <p>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.</p>	<p>Alto risco</p> <p>Os desfechos relatados na publicação (incluindo o <i>timepoint</i> de avaliação) não foram planejados no protocolo registrado. O único desfecho planejado (PCR) não foi relatado (ChiCTR2000029559).</p>
Outras fontes de vieses	<p>Baixo risco</p> <p>Não foi identificada nenhuma outra fonte de viés aparente.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Não foi identificada nenhuma outra fonte de viés aparente.</p>

PCR: Polymerase Chain Reaction (reação de polimerase em cadeia)



Quadro 3. Risco de viés do ensaio clínico não randomizado [Gautret 2020a] 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 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.

Avaliação da certeza da evidência

Foi utilizada a metodologia GRADE para avaliar a certeza da evidência para os desfechos de interesse dessa revisão (listados na seção métodos). A certeza da evidência foi considerada “muito baixa” para todos os desfechos incluídos, principalmente devido a imprecisão e risco de viés dos estudos que contribuíram para as análises. A tabela resumo com os achados dos estudos e as justificativas da avaliação estão apresentadas no **Anexo 3**.

DISCUSSÃO

Estudos experimentais *in vitro* têm sugerido potencial ação antiviral da hidroxicloroquina contra o SARS-CoV-2 (do inglês, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) [Gao 2020; Liu 2020] e autoridades de saúde de alguns países têm recomendado o uso deste medicamento em pacientes com diagnóstico de COVID-19. Esta revisão sistemática rápida, com buscas atualizadas em 09 de abril de 2020, identificou três estudos com dados disponíveis sobre os efeitos clínicos da hidroxicloroquina para esta população:

- um estudo randomizado (provavelmente aberto), que incluiu 62 participantes [Chen 2020b]



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

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 três estudos apresentados.

A presença de um grupo comparador semelhante (o que provavelmente não ocorreu em Gautret 2020a) é essencial para estimar o efeito real da hidroxiclороquina 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 2020a ser descrito como randomizado, detalhes da randomização e de medidas para manutenção do 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, e que considerou também estudos experimentais *in vitro* [Corteggiani 2020]. Os autores desta revisão concluíram 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 65 registros aprovados de estudos clínicos em andamento nas duas maiores plataformas de estudos clínicos (Clinicaltrials.gov e ICTRP-WHO), contabilizando 159.699 participantes, 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 COVID-19, que estejam sob supervisão médica, que não tenham risco aumentado 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 três 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 estudos, a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina e da cloroquina em pacientes com COVID-19 ainda é incerta. Espera-se que os resultados dos 65 estudos em andamento, incluindo 159.699 participantes, possam modificar esta conclusão.

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 10 de abril 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 10 de abril 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. [Chen 2020a]

Chen Z, Hu J, Zhang Z, *et al.* Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. Disponível em <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>. [Acessado em 10 de abril de 2020]. [Chen 2020b].

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 10 de abril 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 10 de abril de 2020].

Gautret P, Lagier 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. [Gautret 2020a].

Gautret P, Lagiera JC, Parola P, *et al.* Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. Disponível em: <https://www.groupeveillecovid.fr/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>. [Acessado em 10 de abril de 2020]. [Gautret 2020b].

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 10 de abril 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://www.nature.com/articles/s41421-020-0156-0>. [Acessado em 10 de abril de 2020]

Million M, Lagier JC, Gautret P, *et al.* Early treatment of 1061 COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin. Marseille, France. Versão 1, de 9 de abril de 2020. Disponível em: https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Abstract_Raoult_EarlyTrtCovid19_09042020_vD1v.pdf. [Acessado em 10 de abril 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 10 de abril 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.amaassn.org/cgi/doi/10.1001/jama.273.5.408>. [Acessado em 10 de abril 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, Herrían 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 10 de abril de 2020].

Sung-sun K. Physicians work out treatment guidelines for coronavirus". *m.koreabiomed.com* (in Korean). 2020. Disponível em: <http://m.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7428> [Acessado em 10 de abril 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 10 de abril 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 #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) 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>	8
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' #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)</p>	27



	<p>salt' OR hidroxiclороquina OR hydroxychloroquinum OR oxichlorochine OR oxichloroquine OR 'chloroquine' OR 'chloroquine'/exp OR chloroquine OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorchinolin diphosphate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorchinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorchinolin 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 biquin 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 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 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, synthetic' 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:"Hidroxiclороquina" OR MH:D03.633.100.810.050.180.350\$ OR (Hydroxychloroquine) OR (Hidroxiclороquina) 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</p>	1



	<p>(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>	
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-quinolinyl)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	103
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>	75
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

* Esta busca foi conduzida em 19 de março de 2020 - pois a plataforma encontra-se indisponível desde então.

Anexo 2. Quadro com as características e detalhes metodológicos dos 65 estudos clínicos em andamento.

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT04334928	Ativo, não recrutando	1º. abril 2020 / 30 junho 2020	ECR	Profissionais de saúde em hospitais públicos ou privados na Espanha (4000)	Intervenção 1: hidroxicloroquina Intervenção 2: hidroxicloroquina + fumarato de tenofovir + disoproxil + emtricitabina	Comparador 1: fumarato de tenofovir + disoproxil + emtricitabina Comparador 2: placebo	Número de infecções sintomáticas confirmadas Gravidade da doença Duração dos sintomas em dia	Plan Nacional sobre el Sida (PNS)
NCT04335552	Ainda não recrutando	Abril 2020 / agosto 2020	ECR	Participantes internados com sintomas sugestivos de infecção por COVID-19 ou que vem a desenvolver sintomas de COVID-19 durante a hospitalização (500)	Intervenção 1: hidroxicloroquina Intervenção 2: hidroxicloroquina + azitromicina	Comparador 1: azitromicina Comparador 2: melhor tratamento de suporte	Melhora clínica avaliada pela escala ordinal da OMS Taxas de óbito durante hospitalização Tempo em ventilação mecânica Proporção de pacientes sem necessidade de ventilação mecânica Tempo de permanência no hospital Taxas de descontinuação do medicamento do estudo Taxas de eventos adversos graves	Duke University
NCT04340544	Ainda não recrutando	10 abril 2020 / 20 novembro 2021	ECR	Participantes com COVID-19 leve em	Hidroxicloroquina	Placebo	Tempo até resolução clínica Mortalidade por todas as causas	University Hospital Tuebingen

				tratamento ambulatorial (2700)			Proporção de pacientes com PCR negativo Carga viral	
NCT04334382	Recrutando	2 abril 2020 / 31 dezembro 2020	ECR	Participantes com COVID-19 confirmado, por PCR (1550)	Hidroxicloroquina	Azitromicina	Taxa de participantes com necessidade de hospitalização Duração dos sintomas Tempo sem internação hospitalar Tempo sem ventilação mecânica Tempo sem internação em UTI	Intermountain Health Care, Inc.
NCT04336332	Ainda não recrutando	6 abril 2020 / 30 abril 2021	ECR	Pacientes com infecção por SARS-CoV-2 com comprovação laboratorial (160)	Intervenção 1: hidroxicloroquina Intervenção 2: hidroxicloroquina + azitromicina	Melhor tratamento de suporte	Carga viral Tempo para resolução dos sintomas Tempo de internação Eventos adversos	The State University of New Jersey
NCT04335084	Ainda não recrutando	Abril 2020 / abril 2021	Estudo fase 2 com braço único	Trabalhadores médicos expostos (600)	Hidroxicloroquina + vitamina C + vitamina D + zinco	Não se aplica	Prevenção de infecção por teste negativo de PCR Eventos adversos	ProgenaBiome
NCT04338698	Ainda não recrutando	4 abril 2020 / 1º. setembro 2020	ECR	Participantes com infecção confirmada laboratorialmente (500)	Intervenção 1: hidroxicloroquina Intervenção 2: hidroxicloroquina + azitromicina Intervenção 3: hidroxicloroquina + oseltamivir Intervenção 4: hidroxicloroquina + azitromicina + oseltamivir	Comparador 1: azitromicina Comparador 2: oseltamivir	Taxa de participantes com testes PCR negativos Melhora clínica	Shehnoor Azhar

NCT04334512	Ainda não recrutando	Abril 2020 / abril 2021	Estudo fase 2 com braço único	Participantes com diagnóstico de COVID-19 por PCR (60)	Hidroxicloroquina + azitromicina + vitamina C + vitamina D + zinco	Não se aplica	Taxa de cura Eventos adversos	ProgenaBiome
NCT04334967	Ainda não recrutando	30 março 2020 / 30 setembro 2023	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (1250)	Hidroxicloroquina	Ácido ascórbico (vitamina C)	Número de hospitalização Número de participantes em ventilação mecânica Febre, falta de ar, medida de tosse Mortalidade total	Providence Health & Services
NCT04338906	Ainda não recrutando	1º. junho 2020 / 31 dezembro 2021	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (334)	Hidroxicloroquina + camostat	Hidroxicloroquina + placebo	Não ocorrência de hospitalização Tempo de melhora em 2 pontos na escala de 7 pontos (OMS) Tempo para pCR negativa Proporção de participantes em ventilação mecânica Total de óbitos	Heinrich-Heine University, Duesseldorf
NCT04339816	Ainda não recrutando	20 abril 2020 / 30 junho 2022	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado ou suspeito de COVID-19 internados em unidade de terapia intensiva dentro de 24h (240)	Hidroxicloroquina + azitromicina Hidroxicloroquina + placebo	Placebo	Proporção de pacientes vivos sem ventilação mecânica Tempo em UTI Mortalidade	Frantisek Duska
NCT04334148	Ainda não recrutando	Abril 2020 / julho 2020	ECR	Profissionais da saúde em risco de exposição ao COVID-19 (15000)	Hidroxicloroquina	Placebo	Número de pacientes com PCR positivo para COVID-19 Detecção da carga viral Eventos adversos	Duke University
NCT04336748	Ainda não recrutando	Abril 2020 / agosto 2020	ECR	Profissionais da saúde que tiveram contato	Hidroxicloroquina	Placebo	Sintomáticos ou assintomático com	Medical University of Vienna

				frequente com pacientes com COVID-19 (440)			COVID-19 positivo em RT-PCR Detecção viral Seroconversão Incidência de infecção respiratória	
NCT04340349	Ainda não recrutando	10 abril 2020 / 10 julho 2020	ECR	Profissionais da saúde expostos a pacientes com COVID-19 (100)	Hidroxicloroquina + bromexina	Bromexina	PCR negativo para COVID-19	Instituto Nacional de Rehabilitacion
NCT04328493	Ainda não recrutando	1º. abril 2020 / 1º. abril 2021	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (250)	Cloroquina	Nenhuma intervenção	Tempo para negatificação PCR Duração da hospitalização Escala de desfechos da Organização Mundial da Saúde	Oxford University Clinical Research Unit, Vietnam
NCT04331600	Ainda não recrutando	6 abril 2020 / 31 dezembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (400)	Hidroxicloroquina	Nenhuma intervenção	Hospitalização Mortalidade	Wroclaw Medical University
NCT04331834	Ainda não recrutando	3 abril 2020 / 30 outubro 2020	ECR	Profissionais da saúde que tiveram contato com pacientes com COVID-19 (440)	Hidroxicloroquina	Placebo	Proporção de pacientes com PCR positivo para COVID-19	Barcelona Institute for Global Health
NCT04333628	Ainda não recrutando	Abril 2020 / dezembro 2021	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (210)	Cloroquina	Nenhuma intervenção	Tempo para negatificação do PCR	HaEmek Medical Center, Israel
NCT04332991	Ainda não recrutando	Abril 2020 / julho 2021	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (510)	Hidroxicloroquina	Placebo	Escala de desfechos da Organização Mundial da Saúde	Massachusetts General Hospital
NCT04328012	Ainda não recrutando	1º. abril 2020 / 1º. janeiro 2021	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19	Hidroxicloroquina	Comparador 1: lopinavir + ritonavir	Escala de desfechos da Organização Mundial da Saúde	Bassett Healthcare

				(4000)		Comparador 1: placebo Comparador 2: losartana	Tempo de hospitalização	
NCT04330495	Ainda não recrutando	6 abril 2020/6 novembro 2020	ECR	Pacientes com doença inflamatória em tratamento com biológicos (800)	Hidroxicloroquina	Placebo	Proporção de pacientes com PCR positivo para COVID-19	Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla
NCT04332094	Ainda não recrutando	Abril 2020 / outubro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (276)	Hidroxicloroquina + tocilizumabe + azitromocina	Hidroxicloroquina + azitromicina	Mortalidade hospitalar	Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
NCT04332835	Ainda não recrutando	1º. abril 2020 /3 1 dezembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (80)	Hidroxicloroquina + azitromicina + plasma convalescente	Hidroxicloroquina + azitromicina	Carga viral Tempo de hospitalização Necessidade de terapia intensiva	Universidad del Rosario
NCT04333914	Ainda não recrutando	abril 2020 / agosto 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (273)	Cloroquina	Comparador 1: nivolumabe Comparador 2: tocilizumabe Comparador 3: nenhuma intervenção	Sobrevida em 28 dias	Centre Leon Berard
NCT04328467	Ainda não recrutando	abril 2020 / agosto 2020	ECR	Profissionais da saúde ou pessoas que tiveram contato com pacientes com COVID-19 (3500)	Hidroxicloroquina	Placebo	Proporção de pacientes com PCR positivo para COVID-19	University of Minnesota
NCT04333654	Recrutando	31 março 2020 / maio 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (210)	Hidroxicloroquina	Placebo	Proporção de pacientes com PCR negativo para COVID-19	Sanofi

NCT04330144	Ainda não recrutando	1º. abril 2020 / 30 março 2021	ECR	Profissionais da saúde ou pessoas que tiveram contato com pacientes com COVID-19 (2486)	Hidroxicloroquina	Nenhuma intervenção	Proporção de pacientes com PCR positivo para COVID-19	Gangnam Severance Hospital
NCT04333732	Ainda não recrutando	abril 2020 / fevereiro 2021	ECR	Profissionais da saúde que tiveram contato com pacientes com COVID-19 (55000)	Cloroquina ou hidroxicloroquina	Placebo	Proporção de pacientes com diagnóstico de COVID-19 e limitação de atividades	Washington University School of Medicine
NCT04325893	Ainda não recrutando	abril 2020 / setembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (1300)	Hidroxicloroquina	Placebo	Mortalidade por todas as causas Necessidade de ventilação mecânica invasiva	University Hospital, Angers
NCT04329923	Ainda não recrutando	6 abril 2020 / 1º. dezembro 2021	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 e contatos próximos (400)	Hidroxicloroquina	Placebo	Hospitalização Necessidade de terapia intensiva Eventos adversos	Individual
NCT04329572	Ainda não recrutando	3 abril 2020 / 30 junho 2020	Ensaio clínico com braço único	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (400)	Hidroxicloroquina + azitromicina	---	Evolução para síndrome respiratória aguda	Azidus Brasil
NCT04333225	Ainda não recrutando	3 abril 2020 / 30 julho 2020	ECR	Profissionais da saúde que tiveram contato com pacientes com COVID-19 (360)	Hidroxicloroquina	Nenhuma intervenção	Proporção de pacientes com PCR positivo para COVID-19	Baylor Research Institute
NCT04328272	Ainda não recrutando	28 março 2020 / 28 junho 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (75)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: azitromicina Comparador 2: placebo	Resolução de sintomas clínicos	Individual

NCT04330586	Ainda não recrutando	1 abril 2020 / 30 setembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (141)	Hidroxicloroquina + ciclesonide	Ciclesonide	Tempo para negatividade PCR	Korea University Guro Hospital
NCT04328285	Ainda não recrutando	30 março 2020 / 30 novembro 2020	ECR	Profissionais da saúde que tiveram contato com pacientes com COVID-19 (1200)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: placebo Comparador 2: Lopinavir + ritonavir	Proporção de pacientes com PCR positivo para COVID-19	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne
NCT04328961	Ainda não recrutando	março 2020 / outubro 2020	ECR	Participantes que tiveram contato próximo com pacientes com COVID-19 (2000)	Hidroxicloroquina	Ácido ascórbico (vitamina C)	Proporção de pacientes com PCR positivo para COVID-19	University of Washington
NCT04329832	Ainda não recrutando	1º. abril 2020 / 31 dezembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado ou suspeito de COVID-19 (300)	Hidroxicloroquina	Azitromicina	Escala de desfechos da Organização Mundial da Saúde	Intermountain Health Care, Inc.
NCT04329611	Ainda não recrutando	8 abril 2020 / 31 agosto 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (1660)	Hidroxicloroquina	Placebo	Desfecho composto: necessidade de hospitalização, de ventilação mecânica ou morte	Individual
NCT04307693	Recrutando	11 março 2020 / maio 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (150)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: lopinavir + ritonavir Comparador 2: 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	Hidroxicloroquina	Placebo	Número de casos com infecção por COVID-19 Número de casos com sintomas de infecção por COVID-19	Columbia University

				pacientes com COVID-19 (1600)				
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 Absentéismo Complicações	National Institute of Respiratory Diseases, Mexico / Sanofi
NCT04316377	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	Comparador 1: remdesivir Comparador 2: 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 Descontinuação/Saída do estudo	University of Minnesota
NCT04321993	Ainda não recrutando	março 2020 / julho 2021	ECNR	Pacientes hospitalizados com COVID-19 e doença moderada/grave (1000)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: lopinavir + ritonavir Comparador 2: baricitinibe Comparador 3: sarilumabe	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	---	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	Detecção/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	Detecção/Carga viral	The First Hospital of Peking 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	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	Osetamivir + cloroquina	Diferentes combinações de osetamivir, + darunavir +	Detecção/Carga viral Mortalidade Número de dias com ventilação mecânica	Rajavithi Hospital

				(80)		lopinavir + faviparivir		
NCT04322123	Ainda não recrutando	6 abril 2020/30 agosto 2020	ECR	Participantes com diagnóstico provável ou confirmado de COVID-19 (630)	Hidroxicloroquina	Hidroxicloroquina + azitromicina	Estado clínico Mortalidade por todas as causas Duração da hospitalização Necessidade de intubação	Hospital do Coração
NCT04324463	Ainda não recrutando	1o 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)	Hidroxicloroquina + darunavir	Nenhuma intervenção	Incidência de casos de COVID-19 em contatos	Fundacio Lluita Contra la SIDA
NCT04322396	Ainda não recrutando	1o abril 2020 / 31 outubro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (226)	Hidroxicloroquina + 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

Anexo 3. Sumário dos resultados e a certeza no conjunto de evidências

Hidroxicloroquina comparada com tratamento convencional para infecção por COVID-19

Paciente ou população: COVID-19

Cenário: Pacientes hospitalizados

Intervenção: Hidroxicloroquina

Comparador: Tratamento convencional

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com tratamento convencional	Risco com hidroxicloroquina				
Mortalidade relacionada com COVID-19 seguimento: 14 dias	-	-	-	30 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Os autores não relataram mortes nos dois grupos aos 14 dias de acompanhamento.
Eventos adversos graves – não relatado	-	-	-	-	-	

Hidroxicloroquina comparada com tratamento convencional para infecção por COVID-19

Paciente ou população: COVID-19

Cenário: Pacientes hospitalizados

Intervenção: Hidroxicloroquina

Comparador: Tratamento convencional

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com tratamento convencional	Risco com hidroxicloroquina				
Progressão para síndrome respiratória aguda (SARS-Cov-2) – não avaliado	-	-	-	-	-	
Mortalidade geral seguimento: 14 dias	-	-	-	30 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Os autores não relataram mortes nos dois grupos aos 14 dias de acompanhamento.
Admissão em unidade de terapia intensiva – não avaliado	-	-	-	-	-	

Hidroxicloroquina comparada com tratamento convencional para infecção por COVID-19

Paciente ou população: COVID-19

Cenário: Pacientes hospitalizados

Intervenção: Hidroxicloroquina

Comparador: Tratamento convencional

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com tratamento convencional	Risco com hidroxicloroquina				
Eventos adversos (quaisquer) seguimento: 14 dias	-	-	-	92 (2 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,d}	<p>Chen 2020a: Houve três eventos adversos menores no grupo controle (aumento da creatinina, anemia, elevação do aspartato aminotransferase) e quatro eventos adversos menores no grupo hidroxicloroquina (diarreia [2], interrupção do tratamento devido à deterioração do estado clínico [1] e elevação do aspartato aminotransferase [1]).</p> <p>Chen 2020b: Dois eventos adversos menores no grupo hidroxicloroquina: rash cutâneo [1] e cefaléia [1]).</p>
Qualidade de vida – não avaliado	-	-	-	-	-	

Hidroxicloroquina comparada com tratamento convencional para infecção por COVID-19

Paciente ou população: COVID-19

Cenário: Pacientes hospitalizados

Intervenção: Hidroxicloroquina

Comparador: Tratamento convencional

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com tratamento convencional	Risco com hidroxicloroquina				
Desfecho laboratorial Negativação de detecção viral (PCR) seguimento: 7 dias	-	-	-	30 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,c}	<p>Não foram relatados dados suficientes para análises. A taxa de negativação de carga viral foi de 86,7% (13/15) no grupo hidroxicloroquina <i>versus</i> 93,3% (14/15) no grupo controle (p > 0,05).</p> <p>O ensaio clínico não randomizado também incluído nesta revisão [Gautret 2020] relatou taxa de negativação de carga viral de 70% do grupo hidroxicloroquina <i>versus</i> 12,5% no grupo controle (p = 0,001, após 6 dias)</p>
Desfecho laboratorial Tempo para negativação de detecção viral (PCR) seguimento: 7 dias	-	-	-	30 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,c}	<p>Não foram relatados dados suficientes para análises. Duração média de infecção no grupo hidroxicloroquina foi de 4 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 9) <i>versus</i> 2 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 4) no grupo controle.</p>

Hidroxiclороquina comparada com tratamento convencional para infecção por COVID-19

Paciente ou população: COVID-19

Cenário: Pacientes hospitalizados

Intervenção: Hidroxiclороquina

Comparador: Tratamento convencional

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com tratamento convencional	Risco com hidroxiclороquina				

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido no grupo comparador e no efeito relativo da intervenção (e seu IC de 95%).

IC: Intervalo de confiança ECR: ensaio clínico randomizado PCR: *Polymerase Chain Reaction* (reação e polimerase em cadeia)

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicações

- Alto risco de viés de desempenho. Risco pouco claro de viés de detecção e seleção
- Estudo pequeno, nenhum evento foi observado nos dois grupos
- Pequeno estudo (30 pacientes)
- Pequeno tamanho amostral (92 pacientes), poucos eventos.