

HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA PARA COVID-19.

Revisão sistemática rápida – atualização 19/04/2020.

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, Unifesp.

Daniela Vianna Pachito, pesquisadora do NATS-HSL

Ângela Maria Bagattini, pesquisadora do NATS-HSL

Rachel Riera, coordenadora do NATS-HSL

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

<https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/19/rapid-review-hidroxicloroquina-covid19/>.

Acessado em: [inserir dia, mês, ano]

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

Agradecimentos: Os autores agradecem 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, 18 de abril de 2020.

RESUMO

Contexto: Com base em resultados de estudos preliminares, o uso *off-label* de hidroxicloroquina para 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 COVID-19. **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*). **Resultados:** Após o processo de seleção, 98 estudos foram incluídos: três ensaios clínicos randomizados (ECR) abertos, um ensaio clínico não randomizado e 94 estudos clínicos comparativos em andamento. Os quatro estudos com dados publicados compararam hidroxicloroquina com a terapia de suporte em 294 adultos hospitalizados com COVID-19. A única metanálise possível (considerando disponibilidade de dados e homogeneidade dos estudos) não identificou benefício da hidroxicloroquina quanto à negatificação da carga viral por PCR após sete dias (RR: 0,94; IC95%: 0,78 a 1,13; dois estudos, 180 participantes; $I^2= 0\%$; muito baixa certeza na evidência). Outros desfechos avaliados por pelo menos um dos estudos incluíram tempo para melhora clínica e radiológica, eventos adversos e tempo até a negatificação da carga viral. Os quatro estudos possuem limitações metodológicas sérias quando avaliados pela Tabela de Risco de Viés da Cochrane e pela ROBINS-I, o que reduz de modo importante a confiança em seus resultados. **Conclusão:** Esta revisão sistemática rápida identificou quatro estudos clínicos comparativos com baixa qualidade metodológica. Com base nos achados destes estudos, a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina e da cloroquina em pacientes com COVID-19 ainda é incerta devido à baixa certeza no conjunto final das evidências (GRADE). Espera-se que os resultados dos 94 estudos em andamento, incluindo 178.198 participantes, possam modificar esta conclusão.

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

CONTEXTO

Desde dezembro de 2019, quando o primeiro surto de infecção por SARS-CoV-2 (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.

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 de diversos países têm recomendado o uso de hidroxicloroquina e cloroquina para o tratamento de COVID-19 com o objetivo de prevenir ou tratar a infecção respiratória aguda. O uso *off-label* da hidroxicloroquina para esta finalidade já está sendo disseminado globalmente.

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 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 COVID-19.

Pergunta estruturada (acrônimo PICO):

A hidroxicloroquina é eficaz e segura para a infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19)?

- P (população): pessoas com suspeita (incluindo exposição) 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.

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 sistemáticas 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 diagnóstico confirmado ou provável (expostos ou contato de casos) de infecção por SARS-CoV-2.

(b) Tipo de intervenção

Hidroxicloroquina ou cloroquina isoladamente ou em associação com outras intervenções, desde que tenha sido possível avaliara os efeitos isolados destes medicamentos.

(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. Estudos sem um grupo comparador não foram considerados.

Desfechos

Foram considerados nesta revisão rápida quaisquer desfechos clínicos e laboratoriais conforme relatados pelos estudos incluídos, com priorização dos seguintes:

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 eletrônica na seguinte base de estudos ainda não publicados:

- 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 atualizadas em 16 de abril de 2020, com exceção da base WHO-ICTRP que está indisponível temporariamente para buscas.

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].

Apresentação dos resultados

Quando os resultados de estudos clínicos e metodologicamente homogêneos estavam disponíveis, foi realizada síntese quantitativa dos dados por meio de metanálises, com modelos de efeitos randômicos, utilizando o software Review Manager 5.3. (RevMan 5.3). Para estimar o tamanho do efeito de variáveis dicotômicas, contínuas ou do tipo 'tempo para o evento', foi utilizado o risco relativo (ou *odds ratio* para estudos retrospectivos), diferença de médias e *hazard ratio*, respectivamente. Um intervalo de confiança de 95% foi considerado para todas as estimativas.

Quando isso não foi possível, os resultados foram relatados considerando-se, sempre que disponível, a estimativa de tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas medidas de confiança e variância (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

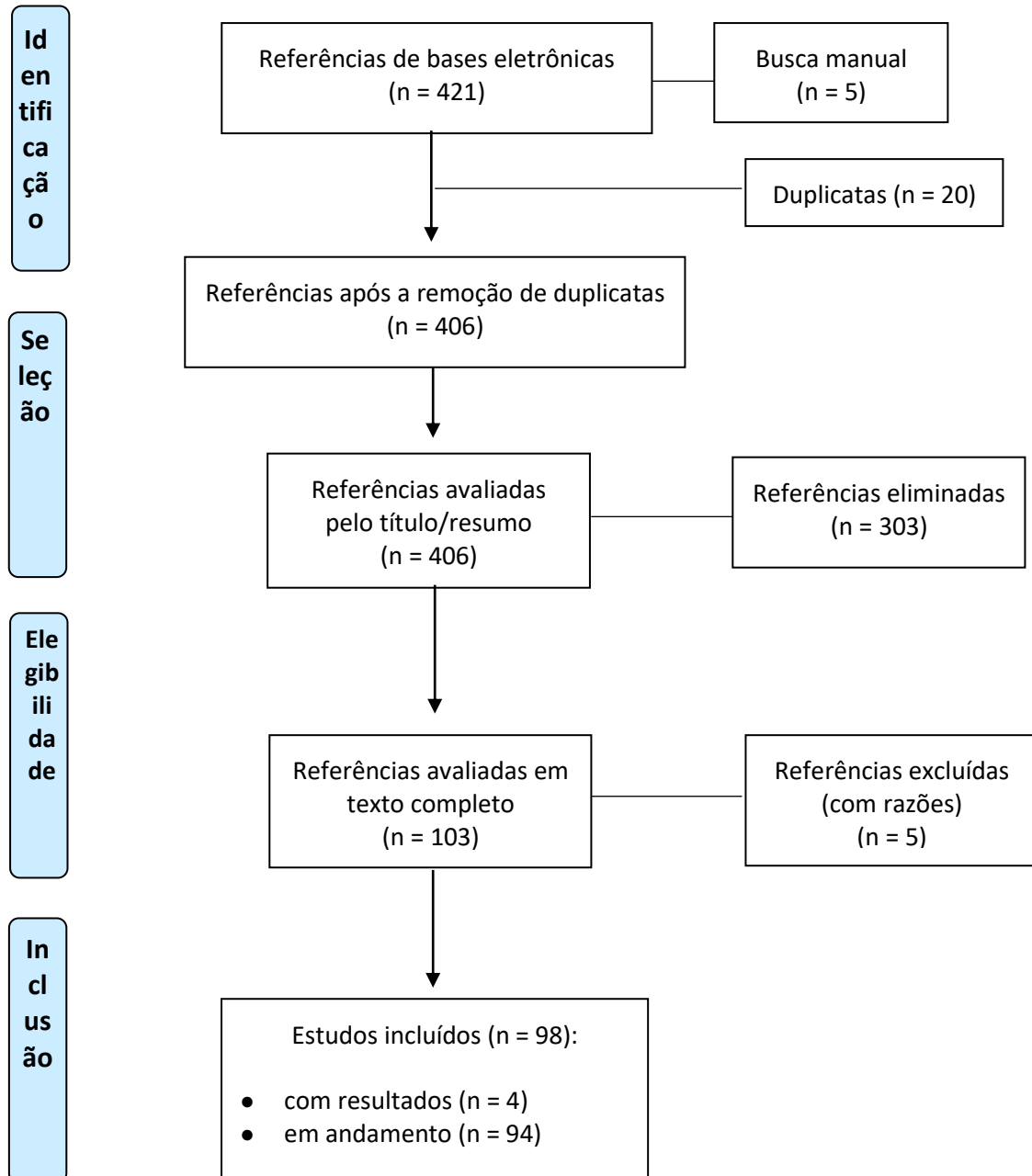
Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 426 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 20 referências duplicadas (referências idênticas) e 303 referências que não estavam de acordo com a pergunta PICO após a leitura de título e resumo (primeira etapa). Após a leitura do texto completo das 103 referências pré-selecionadas, 98 estudos foram incluídos e cinco foram excluídos [Borba 2020, Esper 2020; Gautret 2020b, Mahevas 2020, Million 2020]. O fluxograma com o processo de seleção dos estudos está apresentado na **Figura 1**.

DURANTE A ATUALIZAÇÃO DESTA REVISÃO SISTEMÁTICA, O PDF DA VERSÃO PRE-PRINT DE UM POSSÍVEL ESTUDO SUBMETIDO AO NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE FOI IDENTIFICADO POR MEIO DE MÍDIAS SOCIAIS [JOSHUA 2020]. ATÉ O MOMENTO, ESTE ESTUDO NÃO FOI IDENTIFICADO EM BASES ELETRÔNICAS INDEXADORAS E NEM EM BASES DE ESTUDOS PRE-PRINT. DESTA FORMA, ELE PODERÁ SER CONSIDERADO EM FUTURAS ATUALIZAÇÕES

DESTA REVISÃO, ASSIM QUE ESTIVER DISPONÍVEL EM SUA VERSÃO FINAL E SUA VERACIDADE FOR CONFIRMADA.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos



Após o processo de seleção, os seguintes estudos, compreendendo 284 participantes, foram incluídos:

- três ensaios clínicos randomizados [Chen 2020a; Chen 2020b; Tang 2020]. 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 [Gautret 2020a].
- 94 estudos clínicos em andamento (**Anexo 2**).

Estudos incluídos

O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados dos quatro estudos clínicos com resultados disponíveis. Os detalhes atualizados dos 94 estudos clínicos comparativos em andamento estão apresentados no **Anexo 2**.

Quadro 1. Aspectos metodológicos e principais achados dos estudos incluídos

Estudo	Chen 2020a	Chen 2020b	Gautret 2020a	Tang 2020
Desenho	Ensaio clínico randomizado, aberto (NCT04261517)	Ensaio clínico randomizado, aberto (ChiCTR2000029559)	Ensaio clínico NÃO randomizado, aberto (EU Clinical Trials Register 2020-000890-25)	Ensaio clínico randomizado, aberto (ChiCTR2000029868)
População / Condição de interesse (tamanho amostral)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19 > 18 anos de idade (n = 30) 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19 Diagnóstico tomográfico de pneumonia > 18 anos de idade (n = 62) 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19 > 12 anos de idade (n = 42) 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19 > 18 anos de idade (n = 150)
Intervenção	<ul style="list-style-type: none"> Hidroxicloroquina 400mg/dia por 5 dias (n = 15) Tratamento padrão (n = 15) 	<ul style="list-style-type: none"> Hidroxicloroquina 400mg/ dia por 5 dias (n = 31) Tratamento padrão (n = 31) 	<ul style="list-style-type: none"> Hidroxicloroquina 600mg/dia por 10 dias (n = 20) Hidroxicloroquina 600mg/dia por 10 dias associada a azitromicina (500mg/dia + 250mg/dia por 4 dias) (n = 6) 	<ul style="list-style-type: none"> Hidroxicloroquina 200mg/dia por 3 dias seguido de 800mg/dia até o fim do estudo (duração total do tratamento 2 a 3 semanas) (n = 75) Tratamento padrão (n =75)

			<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento padrão (n = 16) 	
Detecção de carga viral por PCR (% de negatificação)	<ul style="list-style-type: none"> • Após 7 dias de tratamento: 86,7% (13/15) do grupo hidroxiclороquina estava sem detecção viral no <i>swab</i> de orofaringe oral <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 no <i>swab</i> de orofaringe <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. 	<ul style="list-style-type: none"> • Após 28 dias: 85,4% do grupo hidroxiclороquina estava sem detecção viral no <i>swab</i> de orofaringe ou no escarro <i>versus</i> 81,3% no grupo controle (p = 0,341). • Não houve diferença significativa na negatificação da carga viral entre os grupos em 4,7,10,14 e 21 dias (valor de p não informado).
Eventos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxiclороquina: 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 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxiclороquina: dois eventos <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Rash</i> cutâneo (n = 1) ○ Cefaleia (n= 1) 	Não avaliado	<p>Qualquer evento adverso</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hidroxiclороquina: 30% (21/75) • Controle: 8,8% (7/75) <p>Evento adversos mais frequente (diarreia)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hidroxiclороquina: 10%

	<p>aminotransferase (n=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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"> • Controle: 0% <p>Eventos adversos graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina: 2,6% (2/75) • Controle: 0%
Tempo até a negatificação da carga viral (PCR)	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina: mediana 4 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 9) • Controle: mediana 2 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 4). 	Não relatado	Não avaliado	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina: mediana 8 dias • Controle: mediana 7 dias (<i>hazard ratio</i>: 0,846, IC 95%: 0,58 a 1,23; p = 0,341).
Progressão radiológica	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina: 33% (5/15) apresentaram melhora radiológica após 3 dias de seguimento e 100% após 14 dias. • Controle: 46.7% apresentaram melhora 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina: 80,6% (25/31) apresentaram melhora radiológica após 5 dias de seguimento. • Controle: 54,8% (17/31) apresentaram melhora após 5 	Não avaliado	Não avaliado

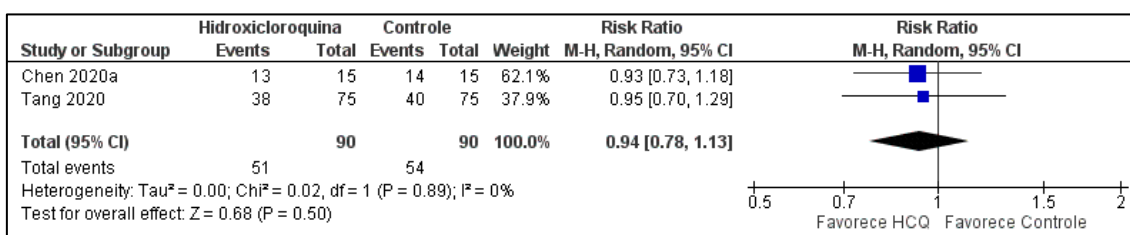
	radiológica (7/15) após 3 dias de seguimento e 100% após 14 dias.	dias. ($p = 0,0476$, teste χ^2)		
Melhora clínica	Não avaliado	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo para melhora da febre: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hidroxicloroquina: média 2,2 dias (DP 0,4) ○ Controle: média 3,2 dias (DP 1,3) <p style="text-align: center;">($p = 0,0008$)</p> • Tempo para melhora da tosse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hidroxicloroquina: média 2 dias (DP 0,2) ○ Controle: média 3,1 dias (DP 1,5) <p style="text-align: center;">($p = 0,0016$)</p> 	Não avaliado	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo para melhora dos sintomas clínicos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hidroxicloroquina: mediana de 19 dias. ○ Controle: mediana de 21 dias. <p style="text-align: center;">($p = 0,96$)</p> • Proporção de pacientes com melhora clínica: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hidroxicloroquina: 59,9% (IC 95%: 45 a 75,3) ○ Controle: 66,6% (IC 95%: 39,5 a 90,9).
Mortalidade	Não houve nenhuma morte em nenhum dos grupos em 14 dias de seguimento.	Não relatado	Não relatado	Embora não haja um relato claro, aparentemente não ocorreu nenhuma morte durante o seguimento.
Financiamento	Shanghai Public Health Clinical Center	Epidemiological Study of COVID-19 Pneumonia to Science and	Público (governo francês)	Instituições de financiamento governamentais chinesas

		Technology Department of Hubei Province		
Risco de viés	Alto risco de viés	Alto risco de viés	Risco de viés geral: sério	Alto risco de viés

DP: desvio-padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; PCR: polymerase chain reaction (reação em cadeia da polimerase)

Foi possível fazer síntese quantitativa de dois estudos randomizados abertos [Chen 2020a; Tang 2020] que avaliaram um desfecho em comum (negativação da carga viral por PCR após sete dias). A metanálise não encontrou diferença significativa na probabilidade de negativação da carga viral por PCR entre o grupo hidroxiclороquina e o grupo que recebeu tratamento de suporte (RR: 0,94; IC95%: 0,78 a 1,13; dois estudos, 180 participantes; $I^2 = 0\%$) (**Figura 2**).

Figura 2. Metanálise para o desfecho: negativação da carga viral por PCR após sete dias



O estudo de Gautret 2020a não foi considerado nesta metanálise por apresentar um outro delineamento epidemiológico (ensaio clínico não-randomizado), o que contribui para uma heterogeneidade metodológica importante entre ele e os dois estudos randomizados da metanálise.

Estudo excluídos

O **Quadro 2** apresenta a lista de estudos excluídos e razões para exclusão.

Quadro 2. Estudos excluídos e razões para exclusão.

Estudo	Razões	Comentários
Borba 2020	<i>Excluído</i> Os dois braços do estudo receberam hidroxiclороquina (alta dose e baixa dose), o que não permitiu avaliar o efeito da hidroxiclороquina em comparação com placebo ou tratamento padrão.	<ul style="list-style-type: none"> • Desenho: ensaio clínico randomizado. • Comparação: hidroxiclороquina 600mg/2x dia versus 450mg/2x dia por 10 dias. • Um dado relevante foi a descontinuação do braço altas doses, devido à elevada taxa de eventos adversos graves (rabdomiólise em 1 paciente e principalmente taquicardia ventricular seguida de morte em 2

		pacientes).
Esper 2020	<i>Excluído</i> Os participantes receberam hidroxicloroquina associada a azitromicina, o que não permitiu avaliar o efeito isolado da hidroxicloroquina	<ul style="list-style-type: none"> • Desenho: ensaio clínico não-randomizado, aberto. • Comparação: hidroxicloroquina 800mg no dia 1, seguida de 400mg/dia por seis dias + azitromicina 500mg/dia por 5 dias versus tratamento padrão • Este estudo considerou participantes com e sem diagnóstico confirmado de COVID-19. • Estudo identificado em busca manual em mídias sociais, mas não foi identificada sua publicação em periódico indexado ou <i>pre-print</i>
Gautret 2020b	<i>Excluído</i> Estudo observacional sem grupo controle.	-
Mahevas 2020	<i>Excluído</i> Estudo observacional sem grupo controle.	-
Million 2020	<i>Excluído</i> Estudo observacional sem grupo controle.	-

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 3 e 4**

Quadro 3. 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	Tang 2020
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.	Baixo risco <i>'The statistician performed the randomization; equal numbers of cards with each group assignment number randomly generated by computer were placed in sequentially numbered envelopes that were opened as the patients were enrolled.'</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.	Risco incerto <i>'The statistician performed the randomization; equal numbers of cards with each group assignment number randomly generated by computer were placed in sequentially numbered envelopes that were opened as the patients were enrolled.'</i> O método utilizado para manter o sigilo de alocação dos participantes não está claro não está claro sobre a relação temporal entre a inclusão do participante, o início do tratamento e a abertura dos envelopes.
Mascaramento de participantes/equipe	Alto risco Estudo aberto	Risco Incerto <i>'[...] all received the standard treatment (oxygen therapy, antiviral agents, antibacterial agents, and immunoglobulin, with or without corticosteroids) [...] patients in the control</i>	Alto risco <i>'Neither patients, nor investigators, nor statisticians were masked to treatment assignment.'</i> Estudo aberto



		<p><i>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>	<p>Alto risco</p> <p><i>'Neither patients, nor investigators, nor statisticians were masked to treatment assignment.'</i></p> <p>Estudo aberto</p>
Dados incompleto dos desfechos	<p>Baixo risco</p> <p>Apenas um participante do grupo intervenção teve a hidroxiclороquina 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>	<p>Baixo risco</p> <p><i>'Of the 75 patients assigned to receive SOC plus HCQ, 6 patients did not receive any dose of HCQ; of them, 3 patients withdrew consent and 3 patients refuse to be administered HCQ.'</i></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</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>	<p>Alto risco</p> <p>Os desfechos relatados na publicação (incluindo o <i>timepoint</i> de avaliação) não foram descritos em detalhes no protocolo registrado. O único desfecho planejado foi 'viral nucleic acid test' (ChiCTR2000029868).</p>



	<p>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>Outras fontes de vieses</p>	<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>	<p>Baixo risco</p> <p>Não foi identificada nenhuma outra fonte de viés aparente.</p>

Quadro 4. 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 hidroxiclороquina 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 cointervenções 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 hidroxiclороquina também receberam azitromicina como cointervenção. Além disso, cointervenções não foram controladas e provavelmente não foram distribuídas de modo homogêneo 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 hidroxiclороquina 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 à imprecisão e ao 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 16 de abril de 2020, identificou quatro estudos clínicos comparativos com dados disponíveis sobre os efeitos clínicos da hidroxicloroquina para esta população: três ensaios clínicos randomizados abertos [Chen 2020a; Chen 2020b; Tang 2020] e um ensaio clínico não randomizado [Gautret 2020] envolvendo 284 participantes no total.

Considerando a indisponibilidade de dados e a heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos, apenas uma metanálise foi elaborada. Esta metanálise, que incluiu dados de dois estudos, não encontrou diferença significativa na probabilidade de negatificação da carga viral por PCR após sete dias entre o grupo que usou hidroxicloroquina e o grupo que recebeu tratamento de suporte. A análise mostrou que, dentro de um intervalo de confiança amplo do ponto de vista clínico, o uso de hidroxicloroquina pode reduzir em 22% a frequência de negatificação do exame ou pode aumentar esta frequência em 13% (**Figura 2**). Importante

lembrar que este é considerado um desfecho intermediário, e que desfechos clínicos são mais apropriados para direcionar a tomada de decisão.

Outros desfechos considerados por pelo menos um dos estudos incluíram tempo até a melhora clínica e radiológica, eventos adversos e tempo até a negatificação da carga viral, com resultados variados. Os quatro estudos possuem limitações metodológicas sérias quando avaliados pela Tabela de Risco de Viés da Cochrane e pela ferramenta ROBINS-I, o que reduz de modo importante a confiança em seus resultados.

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 quatro estudos apresentados.

A presença de um grupo comparador semelhante 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 2020a ser descrito como randomizado, detalhes da randomização e de medidas para manutenção do sigilo de alocação não foram apresentados 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.

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 hidroxiclороquina em 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 94 registros aprovados de estudos clínicos em andamento nas duas maiores plataformas de estudos clínicos (Clinicaltrials.gov e ICTRP-WHO), contabilizando 178.198 participantes, mais dados estarão em breve disponíveis.

Por fim, o embasamento para uso de medicamentos para casos de COVID-19, assim como para qualquer outra doença, deve ser pautado 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 maior 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.

Duas justificativas não aceitáveis vêm sendo apresentadas por muitos para a realização de desenho de estudos não apropriados em detrimento de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos controlados por placebo. A primeira justificativa aborda a premissa de que sob a necessidade de uma rápida resposta não haveria tempo para um ensaio clínico randomizado. No entanto, um ensaio clínico randomizado e duplo-cego metodologicamente adequado pode ter exatamente a mesma duração de um estudo prospectivo sem rigor metodológico. A segunda justificativa aborda a premissa de que não seria ético conduzir um ensaio clínico sem que o grupo comparador receba necessariamente cloroquina ou hidroxiclороquina. Este pensamento é equivocado, pois parte da falsa certeza de que a eficácia e a segurança da cloroquina ou da hidroxiclороquina são incontestáveis do ponto de vista científico. Estes efeitos ainda são desconhecidos.

Desta forma, frente ao cenário alarmante em que estamos vivendo, torna-se 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 adequada 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 quatro ensaios clínicos com baixa qualidade metodológica (principalmente devido à falta de mascaramento), 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 ainda que os resultados dos 94 estudos em andamento, incluindo 178.198 participantes, possam modificar esta conclusão.

REFERÊNCIAS

Borba MGS, Val FA, Sampaio VS, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v2> [Acessado em 17 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].

Esper RB, da Silva RS, Oikawa FTC, *et al.* Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed-up by telemedicine. Não publicado.

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. [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].

Joshua B, Kaitis D, Freedman R, Le K, Lin X. Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study. 2020. Versão em PDF circulando em mídias sociais.

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]

Mahevas M, Tran VT, Roumier M, *et al.* No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. Disponível em:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060699v1>. [Acessado em 18 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]

Tang W, Cao Z, Han M, *et al.* Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. Disponível em:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060558v1>. [Acessado em 18 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, Herñan 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].

ANEXO 1

Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees</p> <p>#2 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Antimalarials] explode all trees</p> <p>#7 (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine) OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR</p>	8

	<p>(Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-quinolinyl)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric OR Plaquenil</p> <p>#8 #4 OR #5 OR #6 OR #7</p> <p>#9 #3 AND #8</p>	
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 sulfata' OR 'hydroxychloroquine sulfata (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 sulfata' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin sulfata' 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</p>	39

	<p>'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' 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</p>	4

	<p>(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>	143
Opengrey	#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)	76
ClinicalTrials.gov	#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)	114



	<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>	
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

Características e detalhes metodológicos dos 94 estudos clínicos (com grupo comparador) em andamento.

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT04346667	Ainda não recrutando	14 abril 2020 / 28 maio 2021	ECR	Participantes com rt- PCR positivo Assintomáticos Idade entre 20 e 50 anos IMC18 a 28 kg/m2 (400)	Cloroquina	Placebo	rt-PCR após 6 a 7 dias Progressão clínica Tempo para início da febre, tosse e dispneia. Eventos adversos	Government of Punjab, Specialized Healthcare and Medical Education Department Mayo Hospital Lahore Services Institute of Medical Sciences, Pakistan Pakistan Kidney and Liver Institute Forman Christian College Harvard School of Public Health
NCT04350450	Ainda não recrutando	Abril 2020 / agosto 2021	ECNR	Profissionais da saúde Diagnóstico confirmado de COVID-19 e sintomáticos. 18 anos ou mais de idade Entrada em funções nos	Hidroxicloroquina	Nenhuma intervenção	Tempo para resolução dos sintomas (4 semanas) Tempo para retorno ao trabalho (4 semanas)	Montefiore Medical Center

				primeiros 7 dias após a doença Apresentar pelo menos uma das condições de alto risco: <ul style="list-style-type: none"> • Idade > 60 • Doença cardíaca, renal ou pulmonar crônica • Diabetes crônica • Quimioterapia ativa ou recente • Transplante de órgão • Uso de imunossuppressores • HIV com CD4 < 200 células / mm³ Apresentar pelo menos um dos seguintes sintomas de alto risco: <ul style="list-style-type: none"> • Tosse grave • Febre elevada • Diarreia • Dispneia • Hipóxia (100)			Taxa de admissão hospitalar (4 semanas) Eventos adversos (5 dias]	
NCT04342221	Recrutando	29 março 2020 / agosto 2022	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19 leve a moderada,	Hidroxicloroquina	Placebo	Negativação de rt-PCR	University Hospital Tuebingen

				<p>hospitalizados</p> <p>18 anos ou mais de idade</p> <p>Intervalo QT < 450 msec</p> <p>(220)</p>			<p>Mortalidade hospitalar</p> <p>Mortalidade geral</p> <p>Necessidade de ventilação mecânica invasiva e não-invasiva</p> <p>Taxa de internação em UTI</p> <p>Tempo de internação hospitalar</p> <p>Redução da carga viral</p>	<p>Robert Bosch Medical Center</p> <p>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</p> <p>Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine</p>
NCT04347915	Ainda não recrutando	24 abril 2020 / 31 dezembro 2020	ECR	<p>Diagnóstico confirmado de COVID-19 moderada</p> <p>Alteração pulmonar</p> <p>18 anos ou mais de idade</p> <p>(60)</p>	Hidroxicloroquina	Clevudina	<p>Negativação de rt-PCR</p> <p>Carga viral</p> <p>Melhora do quadro pulmonar</p>	Bukwang Pharmaceutical
NCT04341441 (PREVENÇÃO)	Recrutando	7 abril 2020 / 30 abril 2021	ECR	<p>Profissionais da saúde</p> <p>SEM COVID-19</p> <p>18 a 75 anos de idade</p> <p>(3.000)</p>	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de COVID-19	Henry Ford Health System
NCT04343677 (PREVENÇÃO)	Ainda não recrutando	Abril 2020 / agosto 2020	ECR	<p>Trabalhadores da DiLorenzo Tricare Health Clinic ou Pentagon Flight Medicine Clinic que não conseguiram</p>	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de COVID-19	United States Department of Defense

				trabalhar por telemedicina ou distanciar-se socialmente de maneira apropriada. Acesso ao Pentágono durante a crise de saúde pública. (1.450)				
NCT04345692	Recrutando	26 março 2020 / 31 dezembro 2021	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19 moderada Alteração pulmonar (imagem) 18 a 95 anos de idade Saturação de O ₂ ≤ 94% em ar ambiente (350)	Hidroxicloroquina	Terapia de suporte	Status clínicos (escala 0-8, OMS) Nº. dias sem uso de oxigênio Nº. dias sem uso de ventilação mecânica Tempos de internação Mortalidade (28 dias)	Queen's Medical Centre
NCT04341207 (PREVENÇÃO)	Recrutando	Abril 2020 / abril 2022	ECR	Câncer localmente avançado ou metastático 18 anos ou mais de idade Coorte 1: sem diagnóstico de COVID-19 Coorte 2: com diagnóstico e COVID-19	Hidroxicloroquina	Azitromicina	Taxa de diagnósticos confirmados de COVID-19 (3 meses) Mortalidade (12 meses)	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris

				(1.000)				
NCT04341207 (PREVENÇÃO)	Ainda não recrutando	15 abril 2020 / 15 julho 2020	ECR	Profissionais da saúde de unidades de tratamento intensivo de COVID-19 SEM COVID-19 18 a 65 anos de idade (530)	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de COVID-19 (3 meses)	Abderrahmane Mami Hospital
NCT04347889	Ainda não recrutando	20 abril 2020 / 30 dezembro 2020	ECR	Profissionais da saúde expostos a SARS-CoV-2 SEM COVID-19 18 anos ou mais de idade (1.212)	Hidroxicloroquina	Vitamina C	Taxa de diagnósticos confirmados de COVID-19	Stony Brook University
NCT04344379 (PREVENÇÃO)	Recrutando	15 abril 2020 / 31 agosto 2020	ECR	Profissionais da saúde (hospital) expostos a SARS-CoV-2 SEM COVID-19 18 anos ou mais de idade (900)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: azitromicina Comparador 2: placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de COVID-19 Evolução clínica Taxa de absenteísmo Eventos adversos Concentração sérica de hidroxicloroquina e azitromicina	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
NCT04351191	Ainda não recrutando	15 abril 2020 / 30 maio 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19, quadro leve a moderado	Hidroxicloroquina	Comparador 1: cloroquina Comparador 2:	Negativação de PCR Progressão sintomas	Government of Punjab, Specialized Healthcare and Medical Education

				IMC: 18-28 kg/m ² 20 a 50 anos (400)		placebo	Mortalidade (30 dias)	Department
NCT04344444	Recrutando	10 abril 2020 / 10 dezembro 2020	ECR	Diagnóstico confirmado ou suspeito de COVID-19, quadro moderado a grave 20 a 50 anos de idade (600)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: terapia de suporte Comparador 2: hidroxicloroquina + azitromicina	Carga viral Duração sintomas Evolução clínica Eventos adversos Tempo de internação hospitalar	LCMC Health
NCT04342156 (PREVENÇÃO)	Ainda não recrutando	Abril 2020 / agosto 2020	ECR	Exposição ou contato com infectados por SARS-CoV-2 SEM COVID-19 21 a 80 anos (3.000)	Hidroxicloroquina	Medidas preventivas usuais	Taxa de diagnósticos confirmados de COVID-19	Tan Tock Seng Hospital
NCT04347512	Ainda não recrutando	1º maio 2020 / 10 agosto 2020	ECR	Diagnóstico de COVID-19 Alteração pulmonar 18 anos ou mais de idade (405)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: terapia de suporte Comparador 2: hidroxicloroquina + azitromicina	Hipoxemia	University Hospital, Strasbourg, France
NCT04342169	Recrutando	Abril 2020 / abril 2023	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19 18 anos ou mais de idade (400)	Hidroxicloroquina	Placebo	Duração dos sintomas Taxa de transmissão para contatos domiciliares	University of Utah

							Taxa de internação Carga viral	
NCT04351516	Ainda não recrutando	1º maio 2020 / 1º maio 2021	ECR	Diagnóstico de COVID-19, quadro leve 65 anos ou mais de idade (350)	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de internação Mortalidade	University Hospital Tuebingen
NCT04342650	Recrutando	abril 2020 / 1º setembro 2020	ECR	Diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19, sem quadro pulmonar 18 anos ou mais de idade (210)	Difosfato de cloroquina	Placebo	Taxa de SARS Mortalidade Taxa de internação em unidade de terapia intensiva Carga viral Eventos adversos	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado
NCT04349371 (PREVENÇÃO)	Recrutando	Abril 2020 / abril 2021	ECR	Profissionais saúde expostos ao SARS-CoV-2 18 anos ou mais de idade (350)	Cloroquina	Placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de COVID-19 Taxa de diagnósticos confirmados e sintomáticos de COVID-19 Eventos adversos gerais Eventos adversos gastrintestinais	Columbia University
NCT04346329	Ainda não	20 abril 2020 / 1º outubro	ECR	Profissionais saúde expostos	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de	Universidad Nacional de

(PREVENÇÃO)	recrutando	2020		ao SARS-CoV-2 SEM COVID-19 18 anos ou mais de idade (86)			COVID-19 Eventos adversos Evolução clínica Resposta imune	Colombia
NCT04349592	Ainda não recrutando	14 abril 2020 / 30 maio 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19 18 anos ou mais de idade (456)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: placebo Comparador 2: hidroxicloroquina + azitromicina	Carga viral Negativação de rt-PCR	Hamad Medical Corporation
NCT04345289	Ainda não recrutando	20 abril 2020 / 15 junho 2021	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19 18 anos ou mais de idade (1.500)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: placebo Comparador 2: plasma convalescente Comparador 3: sarilumabe Comparador 4: placebo Comparador 5: baricitinibe	Mortalidade ou necessidade de ventilação mecânica Eventos adversos graves Eventos adversos gerais Melhora clínica	Thomas Benfield, Hvidovre University Hospital
NCT04351347	Ainda não recrutando	17 abril 2020 / 1º dezembro 2030	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19 18 anos ou mais de idade (60)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: nitazoxanida Comparador 2: ivermectina	Negativação de rt-PCR	Tanta University
NCT04350671	Recrutando	15 abril 2020 /	ECR	Diagnóstico confirmado de	Hidroxicloroquina	Comparador 1:	Tempo para melhora	Shahid Beheshti University of

		24 abril 2020		COVID-19 50 anos ou mais de idade (40)		interferon beta Comparador 2: lopinavir / ritonavir	clínica Mortalidade Necessidade de ventilação mecânica Saturação de oxigênio Tempo de internação Eventos adversos	Medical Sciences
NCT04336748 (PREVENÇÃO)	Ainda não recrutando	abril 2020 / agosto2020	ECR	Profissionais saúde expostos ao SARS-CoV-2 SEM COVID-19 18 anos ou mais de idade (440)	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de COVID-19 Carga viral Soroconversão Taxa de infecção respiratória	Medical University of Vienna
NCT04351724	Recrutando	16 abril 2020 / dezembro 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19 18 anos ou mais de idade (500)	Hidroxicloroquina ou cloroquina	Comparador 1: lopinavir/ritonavir Comparador 2: rivaroxabana Comparador 3: candesartana Comparador 4: clazakizumabe Comparador 5: terapia de suporte	Melhora clínica (escala OMS) Tempo para melhora clínica Tempo de internação Mortalidade Eventos adversos Nº. dias sem uso de ventilação mecânica	Medical University of Vienna

						Comparador 6: heparina		
NCT04345419	Ainda não recrutando	15 abril 2020 / dezembro 2029	ECNR	Diagnóstico confirmado de COVID-19 Adultos (100)	Cloroquina	Comparador 1: ivermectina Comparador 2: niclosamida Comparador 3: favipiravir Comparador 4: nitazoxanida	Carga viral	Tanta University
NCT04347031	Recrutando	8 abril 2020 / 1º agosto 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19 18 anos ou mais de idade (320)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: mefloquine Comparador 2: mefloquine + azitromicina + tocilizumabe Comparador 3: mefloquine + azitromicina + Comparador 4:	Taxa de falência respiratória com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva Tempo para recuperação clínica Mortalidade e eventos adversos Carga viral Proteína C reativa Necessidade de troca de terapia	Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
NCT04345406	Ainda não recrutando	15 abril 2020 / 1º dezembro 2029	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19	Cloroquina	Enalapril ou captopril	Taxa de cura virológica	Tanta University

				Adultos ou crianças (60)				
NCT04334928	Ainda 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	Duke University

							medicamento do estudo	
							Taxas de eventos adversos graves	
NCT04340544	Ainda não recrutando	10 abril 2020 / 20 novembro 2021	ECR	Participantes com COVID-19 leve em tratamento ambulatorial (2700)	Hidroxicloroquina	Placebo	Tempo até resolução clínica Mortalidade por todas as causas Proporção de pacientes com PCR negativo Carga viral	University Hospital Tuebingen
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	Intervenção 1: hidroxicloroquina Intervenção 2:	Melhor tratamento de suporte	Carga viral Tempo para resolução dos sintomas	The State University of New Jersey

				(160)	hidroxicloroquina + azitromicina		Tempo de internação Eventos adversos	
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 +	Não se aplica	Taxa de cura Eventos adversos	ProgenaBiome

					zinco			
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 frequente com pacientes com COVID-19 (440)	Hidroxicloroquina	Placebo	Sintomáticos ou assintomático com COVID-19 positivo em RT-PCR Detecção viral Seroconversão Incidência de infecção respiratória	Medical University of Vienna
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 (4000)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: lopinavir + ritonavir Comparador 1: placebo Comparador 2: losartana	Escala de desfechos da Organização Mundial da Saúde Tempo de hospitalização	Bassett Healthcare
NCT04330495	Ainda não	6 abril 2020/6 novembro	ECR	Pacientes com doença inflamatória em tratamento	Hidroxicloroquina	Placebo	Proporção de pacientes com PCR	Instituto de Investigación

	recrutando	2020		com biológicos (800)			positivo para COVID-19	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 / 31 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	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19	Hidroxicloroquina + azitromicina	---	Evolução para síndrome respiratória aguda	Azidus Brasil

			braço único	(400)				
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	1º abril 2020 / 30 setembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (141)	Hidroxicloroquina + ciclesonide	Ciclesonide	Tempo para negatificação 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 possuíam 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	Hidroxicloroquina cloroquina	Placebo	Duração COVID-19 Número de casos assintomáticos	University of Oxford

				(40000)			Número de casos sintomáticos Gravidade de sintomas	
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	1º 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	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	University Hospital, Akershus

							Detecção/Carga viral	
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	Hidroxicloroquina	Cloroquina	Tempo para "cura" Mortalidade por	Peking University Third Hospital

				COVID-19 (100)			todas as causas	
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	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
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	Hospital Israelita Albert Einstein

							hospitalização No. dias sem ventilação mecânica	
NCT04303299	Ainda não recrutando	15 março 2020 / 30 novembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (80)	Osetamivir + cloroquina	Diferentes combinações de oseltamivir, + darunavir + lopinavir + faviparivir	Detecção/Carga viral Mortalidade Número de dias com ventilação mecânica	Rajavithi Hospital
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 (1.500)	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 (3.040)	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 certeza no conjunto final das evidências (GRADE)

Hidroxicloroquina *versus* tratamento de suporte (controle) para COVID-19

Paciente ou população: COVID-19		Cenário: Pacientes hospitalizados		Intervenção: Hidroxicloroquina		Comparador: Tratamento de suporte	
Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários	
	Risco com tratamento de suporte	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.	

Hidroxicloroquina *versus* tratamento de suporte (controle) para COVID-19

Paciente ou população: COVID-19

Cenário: Pacientes hospitalizados

Intervenção: Hidroxicloroquina

Comparador: Tratamento de suporte

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com tratamento de suporte	Risco com hidroxicloroquina				
Eventos adversos graves	-	-	-	150 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{c,d}	Dois eventos adversos graves no grupo hidroxicloroquina e 0 no grupo controle.
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	-	-	-	-	-	
Eventos adversos (quaisquer)	-	-	-	242 (3 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,d}	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]). Chen 2020b: Dois eventos adversos menores no grupo hidroxicloroquina: rash cutâneo [1] e cefaléia [1]. Tang 2020: 30% dos participantes no grupo hidroxicloroquina apresentaram eventos adversos e 8,8% no grupo controle. Evento adverso mais comum foi diarreia (10%).
Qualidade de vida – não avaliado	-	-	-	-	-	

Hidroxicloroquina *versus* tratamento de suporte (controle) para COVID-19

Paciente ou população: COVID-19

Cenário: Pacientes hospitalizados

Intervenção: Hidroxicloroquina

Comparador: Tratamento de suporte

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com tratamento de suporte	Risco com hidroxicloroquina				
Negativação de detecção de carga viral (PCR) seguimento: 7 dias	-	-	RR: 0,94 IC95%: 0,78 a 1,13	180 (2 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,e}	-
Tempo para negativação de detecção viral (PCR) seguimento: 7 dias	-	-	-	180 (2 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,d}	Chen 2020b: Não foram relatados dados suficientes para análises. Duração média de infecção no grupo hidroxicloroquina foi de 4 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 9) versus 2 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 4) no grupo controle. Tang 2020: Hidroxicloroquina: mediana 8 dias. Controle: mediana 7 dias (hazard ratio: 0,846, IC 95%: 0,58 a 1,23; p = 0,341).

* 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 Chian Reaction* (reação e polimerase em cadeia)

Alta certeza: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada certeza: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa certeza: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa certeza: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito

Explicações para redução da certeza das evidências

a. Alto risco de viés de desempenho. Risco pouco claro de viés de detecção e seleção

b. Estudo pequeno, nenhum evento foi observado nos dois grupos

c. Alto risco de viés de desempenho.

d. Pequeno tamanho amostral, poucos eventos.

e. Pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo, incluindo benefício e malefício importante.