

## **HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA PARA COVID-19.**

**Revisão sistemática rápida – atualização 25/04/2020.**

*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/2020/04/25/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, 25 de abril de 2020.

## RESUMO

**Contexto:** Com base em resultados de estudos preliminares, o uso *off-label* de hidroxiclороquina 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 da hidroxiclороquina e da cloroquina para COVID-19. **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*). **Resultados:** Após o processo de seleção, 114 estudos foram incluídos: três ensaios clínicos randomizados abertos, um ensaio clínico não randomizado, um coorte histórico e 109 estudos clínicos comparativos em andamento. Os cinco estudos com dados publicados compararam hidroxiclороquina com a terapia de suporte em 652 adultos hospitalizados com COVID-19. A única metanálise possível (considerando disponibilidade de dados e homogeneidade dos estudos) não identificou benefício da hidroxiclороquina quanto à negatização 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, necessidade de ventilação mecânica, mortalidade e eventos adversos. Os cinco 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 cinco estudos clínicos comparativos com baixa qualidade metodológica. Com base nos achados destes estudos, a eficácia e a segurança da hidroxiclороquina 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 109 estudos em andamento, incluindo aproximadamente 187.000 participantes, possam modificar esta conclusão.

**Palavras-chave:** COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavírus; Hidroxiclороquina; 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 24 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.

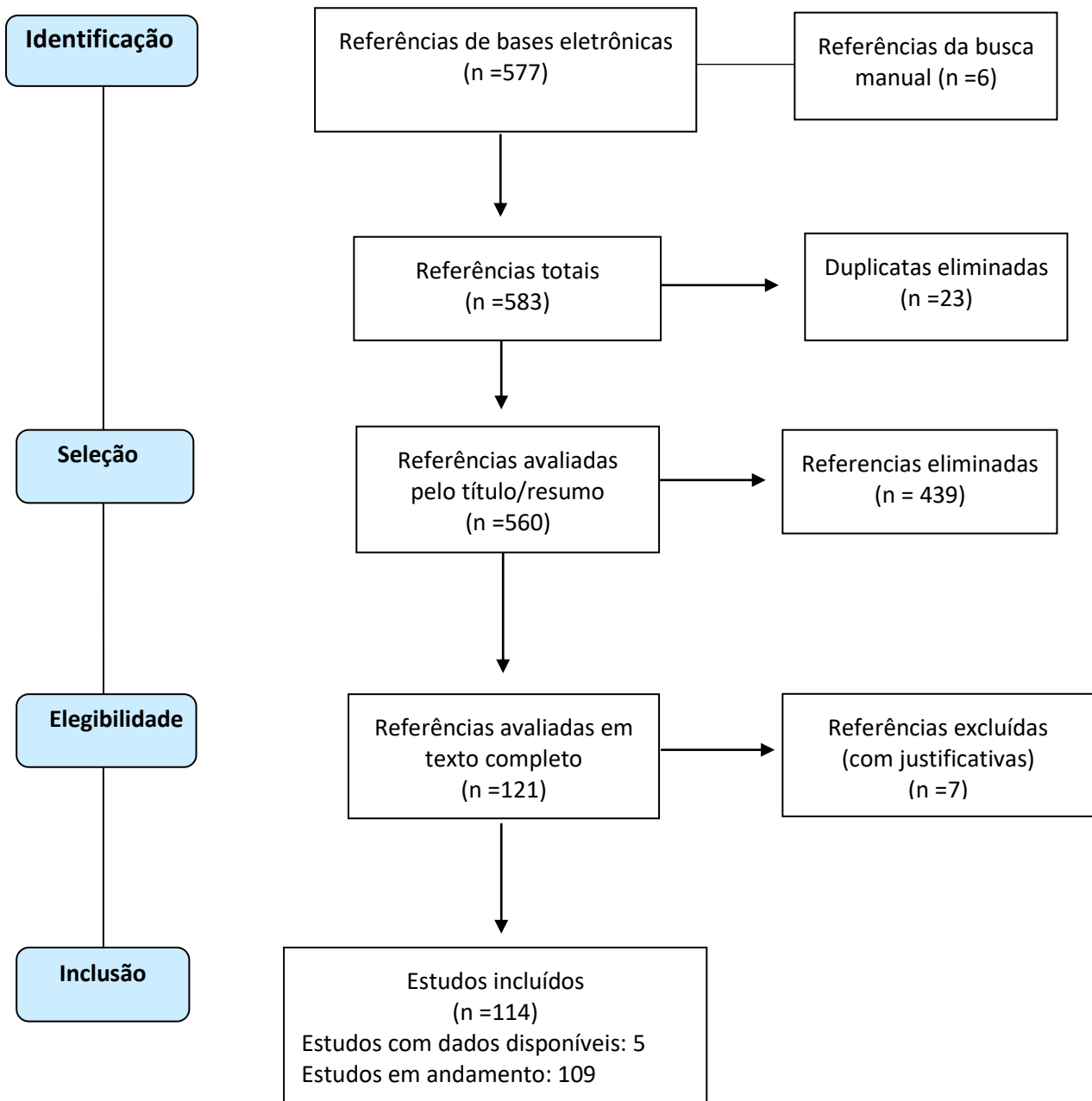
## RESULTADOS

### Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 583 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 23 referências duplicadas (referências idênticas) e 439 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 121 referências pré-selecionadas, 114 estudos foram incluídos e sete foram excluídos [Borba 2020, Chorin 2020; Esper 2020; Gautret 2020b, Mahevas 2020, Million 2020; Molina 2020]. O fluxograma com o processo de seleção dos estudos está apresentado na **Figura 1**.



**Figura 1.** Fluxograma com processo de seleção dos estudos



Após o processo de seleção, os seguintes estudos, compreendendo 652 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];
- um estudo de coorte histórico [Magagnoli 2020];
- 109 estudos clínicos em andamento (**Anexo 2**).

### Estudos incluídos

O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados dos cinco estudos clínicos com resultados disponíveis. Os detalhes dos 109 estudos clínicos comparativos em andamento estão apresentados no **Anexo 2**.

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

<b>Estudo</b>	<b>Chen 2020a</b>	<b>Chen 2020b</b>	<b>Gautret 2020a</b>	<b>Magagnoli 2020</b>	<b>Tang 2020</b>
<b>Desenho</b>	Ensaio clínico randomizado, aberto (NCT04261517)	Ensaio clínico randomizado, aberto (ChiCTR2000029559)	Ensaio clínico NÃO randomizado, aberto (EU Clinical Trials Register 2020-000890-25)	Coorte histórico	Ensaio clínico randomizado, aberto (ChiCTR2000029868)
<b>População / Condição de interesse (tamanho amostral)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19</li> <li>&gt; 18 anos de idade (n = 30)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19</li> <li>Diagnóstico tomográfico de pneumonia</li> <li>&gt; 18 anos de idade (n = 62)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19</li> <li>&gt; 12 anos de idade (n = 42)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19</li> <li>Disponibilidade dos seguintes dados: índice de massa corporal, sinais vitais (temperatura, frequência cardíaca e pressão arterial), e 3) status de alta/morte. (n = 368)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por COVID-19</li> <li>&gt; 18 anos de idade (n = 150)</li> </ul>
<b>Intervenção</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidroxicloroquina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidroxicloroquina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidroxicloroquina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidroxicloroquina +</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidroxicloroquina</li> </ul>



	<p>400mg/ dia por 5 dias (n = 15)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamento padrão (n = 15)</li></ul>	<p>400mg/ dia por 5 dias (n = 31)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamento padrão (n = 31)</li></ul>	<p>600mg/dia por 10 dias (n = 20)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hidroxicloroquina 600mg/dia por 10 dias associada a azitromicina (500mg/dia + 250mg/dia por 4 dias) (n = 6)</li><li>• Tratamento padrão (n = 16)</li></ul>	<p>azitromicina + tratamento padrão (n = 133)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hidroxicloroquina + tratamento padrão (n = 97)</li><li>• Tratamento padrão (n = 158)</li></ul>	<p>200mg/dia por 3 dias seguido de 800mg/dia até o fim do estudo (duração total do tratamento 2 a 3 semanas) (n = 75)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamento padrão (n = 75)</li></ul>
--	--	--	--	--	--

<b>Detecção de carga viral por PCR (% de negatificação)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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 (<math>p &gt; 0.05</math>)</li> <li>Após 14 dias, todos os 30 pacientes apresentaram o exame negativo</li> </ul>	<p>Não relatado</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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 (<math>p = 0.001</math>)</li> <li>Análise <i>post-hoc</i>: 100% do grupo hidroxiclороquina + azitromicina (<math>n = 6</math>) <i>versus</i> 57,1% no grupo hidroxiclороquina isolada <i>versus</i> 12,5% no grupo tratamento padrão.</li> </ul>	<p>Não relatado</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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 (<math>p = 0,341</math>).</li> <li>Não houve diferença significativa na negatificação da carga viral entre os grupos em 4,7,10,14 e 21 dias (valor de <math>p</math> não informado).</li> </ul>
<b>Eventos adversos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidroxiclороquina: quatro eventos <ul style="list-style-type: none"> <li>Diarreia (<math>n = 2</math>)</li> <li>Piora do quadro</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidroxiclороquina: dois eventos <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Rash</i> cutâneo (<math>n = 1</math>)</li> <li>Cefaleia (<math>n = 1</math>)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Não avaliado</p>	<p>Não relatado</p>	<p>Qualquer evento adverso</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hidroxiclороquina: 30% (21/75)</li> <li>Controle: 8,8% (7/75)</li> </ul>

	<p>clínico com descontinuidade do tratamento (n= 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aumento transitório de aspartato aminotransferase (n=1)</li> <li>• Controle: 3 eventos <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aumento da creatinina sérica (n=1)</li> <li>○ Anemia (n=1)</li> <li>○ Aumento transitório de aspartato aminotransferase (n = 1).</li> </ul> </li> </ul>				<p>Evento adversos mais frequente (diarreia)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidroxicloroquina: 10%</li> <li>• Controle: 0%</li> </ul> <p>Eventos adversos graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidroxicloroquina: 2,6% (2/75)</li> <li>• Controle: 0%</li> </ul>
<b>Tempo até a negatificação da carga viral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidroxicloroquina: mediana 4 dias (1º quartil = 1; 3º quartil</li> </ul>	Não relatado	Não avaliado	Não relatado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidroxicloroquina: mediana 8 dias</li> <li>• Controle: mediana 7 dias</li> </ul>

<b>(PCR)</b>	<p>= 9)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Controle: mediana 2 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 4).</li> </ul>				<p>(hazard ratio: 0,846, IC 95%: 0,58 a 1,23; p = 0,341).</p>
<b>Progressão radiológica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidroxicloroquina: 33% (5/15) apresentaram melhora radiológica após 3 dias de seguimento e 100% após 14 dias.</li> <li>Controle: 46.7% apresentaram melhora radiológica (7/15) após 3 dias de seguimento e 100% após 14 dias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidroxicloroquina: 80,6% (25/31) apresentaram melhora radiológica após 5 dias de seguimento.</li> <li>Controle: 54,8% (17/31) apresentaram melhora após 5 dias. (p = 0,0476, teste chi<sup>2</sup>)</li> </ul>	Não avaliado	Não relatado	Não avaliado
<b>Melhora clínica</b>	Não avaliado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tempo para melhora da febre: <ul style="list-style-type: none"> <li>Hidroxicloroquina: média 2,2 dias (DP</li> </ul> </li> </ul>	Não avaliado	Não relatado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tempo para melhora dos sintomas clínicos: <ul style="list-style-type: none"> <li>Hidroxicloroquina: mediana de 19 dias.</li> </ul> </li> </ul>

		<p>0,4)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Controle: média 3,2 dias (DP 1,3) (p = 0,0008)</li> <li>• Tempo para melhora da tosse: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hidroxicloroquina: média 2 dias (DP 0,2)</li> <li>○ Controle: média 3,1 dias (DP 1,5) (p = 0,0016)</li> </ul> </li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Controle: mediana de 21 dias. (p = 0,96)</li> <li>• Proporção de pacientes com melhora clínica: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hidroxicloroquina: 59,9% (IC 95%: 45 a 75,3)</li> <li>○ Controle: 66,6% (IC 95%: 39,5 a 90,9).</li> </ul> </li> </ul>
<b>Necessidade de ventilação mecânica</b>	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidroxicloroquina + azitromicina + tratamento padrão <i>versus</i> tratamento padrão: HR = 0,43; IC95% = 0,16 a 1,12)</li> <li>• Hidroxicloroquina + tratamento padrão <i>versus</i> tratamento</li> </ul>	Não avaliado



				<p>padrão: HR = 1,43; IC95% = 0,53 a 3,79)</p> <p>(dados brutos não disponíveis para confirmação das estimativas de HR)</p>	
<b>Mortalidade</b>	Não houve nenhuma morte em nenhum dos grupos em 14 dias de seguimento.	Não relatado	Não relatado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidroxicloroquina + azitromicina + tratamento padrão: 22,1% (25/133)</li> <li>• Hidroxicloroquina + tratamento padrão: 27,8% (27/97)</li> <li>• Tratamento padrão: 11,4% (18/158) (p = 0,003)</li> </ul>	Embora não haja um relato claro, aparentemente não ocorreu nenhuma morte durante o seguimento.
<b>Financiamento</b>	Shanghai Public Health Clinical Center	Epidemiological Study of COVID-19 Pneumonia to Science and Technology	Público (governo francês)	National Institutes of Health University of Virginia	Instituições de financiamento governamentais chinesas



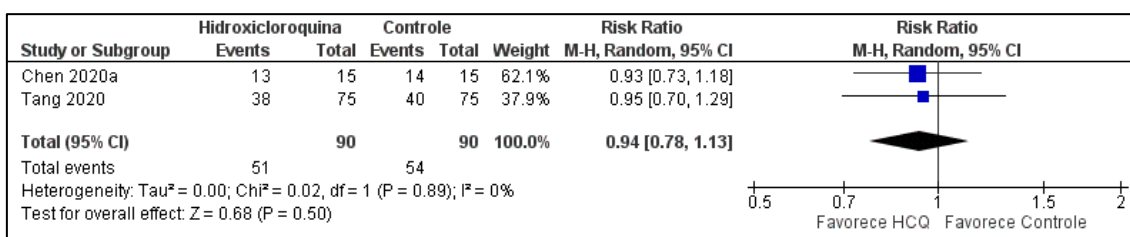
		Department of Hubei Province			
<b>Risco de viés geral</b>	Alto risco de viés (Cochrane)	Alto risco de viés (Cochrane)	Risco sério de viés (ROBINS-I)	Risco crítico de viés (ROBINS-I)	Alto risco de viés (Cochrane)

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

### Negativação da carga viral (PCR)

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 hidroxycloquina 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.

### Mortalidade

O estudo de Magagnoli 2020 considerou a mortalidade (intra-hospitalar) como desfecho primário e seus resultados mostraram um risco de morte significativamente maior com a exposição à hidroxycloquina ou à associação hidroxycloquina/azitromicina do que ao tratamento padrão ( $p = 0,003$ ). No entanto, como será descrito a seguir (**Quadro 3**), o delineamento do estudo e seu risco crítico de viés, reduzem muito a confiança neste achado.

### Necessidade de ventilação mecânica

O estudo de Magagnoli 2020 considerou a necessidade de ventilação mecânica como desfecho primário e seus resultados não identificaram diferença estatisticamente significativa entre hidroxycloquina ou associação hidroxycloquina/azitromicina quando comparadas ao tratamento padrão quanto ao risco de progressão da doença com necessidade de ventilação

mecânica. Novamente, como será descrito a seguir (**Quadro 3**), o delineamento do estudo e seu risco crítico de viés, reduzem muito a confiança neste achado.

### 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	Tang 2020
Geração da sequência de alocação	Risco incerto  Não relatado	<b>Baixo risco</b>  <i>'Randomization was performed through a computer-generated list stratified by site.'</i>  Os autores relatam o método de randomização e ele parece adequado.	<b>Baixo risco</b>  <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	<p><b>Alto risco</b></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>	<p><b>Alto risco</b></p> <p><i>'Neither patients, nor investigators, nor statisticians were masked to treatment assignment.'</i></p> <p>Estudo aberto</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><b>Alto risco</b></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><b>Baixo risco</b></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><b>Baixo risco</b></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><b>Baixo risco</b></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 administrated HCQ.'</i></p>



Relato seletivo dos desfechos	<p><b>Baixo risco</b></p> <p>O registro do <a href="https://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> (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><b>Alto risco</b></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><b>Alto risco</b></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>
Outras fontes de vies	<p><b>Baixo risco</b></p> <p>Não foi identificada nenhuma outra fonte de viés aparente.</p>	<p><b>Baixo risco</b></p> <p>Não foi identificada nenhuma outra fonte de viés aparente.</p>	<p><b>Baixo risco</b></p> <p>Não foi identificada nenhuma outra fonte de viés aparente.</p>

**Quadro 3.** Risco de viés dos estudos comparativos não randomizados [Gautret 2020a; Magagnoli 2020] (ferramenta ROBINS-I)\* [Stern 2016]

Domínio	Gautret 2020a	Magagnoli 2020
Viés devido a fatores de confusão	<p><b>Risco sério de viés</b></p> <p>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 (<math>p &lt; 0,06</math>) 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</p>	<p><b>Risco crítico de viés</b></p> <p>Foi apresentado um quadro mostrando balanço entre os grupos quanto a algumas características. No entanto, variáveis importantes, como saturação de oxigênio, provas hepáticas, hemograma e provas inflamatórias estavam distribuídos de modo heterogêneo entre os grupos.</p>
Viés relacionados à seleção dos participantes no estudo	<p><b>Risco crítico de viés</b></p> <p>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>).</p> <p>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.</p>	<p><b>Risco crítico de viés</b></p> <p>Os participantes incluídos nos três grupos foram selecionados de um mesmo hospital, mas como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses. A seleção para o estudo estava fortemente relacionada tanto à intervenção quanto ao desfecho e isso não pôde ser ajustado nas análises.</p>
Viés na classificação das intervenções	<p><b>Risco de viés baixo</b></p> <p>O estudo foi prospectivo e aparentemente não houve risco associado a classificação das intervenções.</p>	<p><b>Risco crítico de viés</b></p> <p>O estudo foi retrospectivo e há alta probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas. As doses e o tempo de uso dos medicamentos não foram apresentados.</p>
Viés devido a desvio das intervenções	<p><b>Risco sério de viés</b></p> <p>Estudo aberto, no qual seis dos 26 pacientes (23%) do grupo hidroxicloroquina também receberam azitromicina como co-intervenção. Além disso, co-intervenções</p>	<p><b>Risco crítico de viés</b></p> <p>Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às co-intervenções, à implementação das intervenções e à</p>

	não foram controladas e provavelmente não foram distribuídas de modo homogêneo entre os grupos de intervenção comparados	adesão ao tratamento.
Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	<b>Risco sério de viés</b> 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.	<b>Risco baixo de viés</b> Os dados das coortes selecionadas estavam aparentemente completos.
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.	Risco moderado de viés É pouco provável que a avaliação dos desfechos (morte e necessidade de ventilação mecânica) tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida pelos participantes do estudo.
Viés relacionado ao relato dos desfechos	<b>Risco sério de viés</b> 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].	<b>Risco crítico de viés</b> As três coortes foram selecionadas de um grupo maior de participantes e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.
Viés geral	<b>Risco sério de viés</b> O estudo possui risco sério de viés para vários domínios considerados na avaliação.	<b>Risco crítico de viés</b> O estudo possui risco crítico de viés sério para vários domínios considerados na avaliação

### Estudos excluídos

O **Quadro 4** apresenta a lista de estudos excluídos e razões para exclusão.

**Quadro 4.** Estudos excluídos e razões para exclusão.

Estudo	Razões	Comentários
Borba 2020	<i>Excluído</i> Os dois braços do estudo receberam	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desenho: ensaio clínico randomizado.</li> <li>• Comparação: hidroxiclороquina</li> </ul>





	hidroxicloroquina (alta dose e baixa dose), o que não permitiu avaliar o efeito da hidroxicloroquina em comparação com placebo ou tratamento padrão.	600mg/2x dia versus 450mg/2x dia por 10 dias. <ul style="list-style-type: none"><li>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).</li></ul>
Chorin 2020	<i>Excluído</i> Os participantes receberam hidroxicloroquina associada a azitromicina, o que não permitiu avaliar o efeito isolado da hidroxicloroquina. Estudo observacional sem grupo controle.	<ul style="list-style-type: none"><li>Desenho: série de casos (retrospectivo)</li><li>Exposição: hidroxicloroquina 400mg 2x/dia no 1º dia e 200mg 2x/dia do 2º a o 5º dia + azitromicina 500mg/dia por 5 dias.</li></ul>
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"><li>Desenho: ensaio clínico não-randomizado, aberto.</li><li>Comparação: hidroxicloroquina 800mg no dia 1, seguida de 400mg/dia por seis dias + azitromicina 500mg/dia por 5 dias versus tratamento padrão</li><li>Este estudo considerou participantes com e sem diagnóstico confirmado de COVID-19.</li><li>Estudo identificado em busca manual em mídias sociais, mas não foi identificada sua publicação em periódico indexado ou <i>pre-print</i>.</li><li>Durante a atualização desta revisão, o estudo estava sendo questionado quanto a problemas éticos.</li></ul>
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.	-
Molina 2020	<i>Excluído</i> Estudo observacional sem grupo controle.	-

### 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 avaliados pelos estudos randomizados, 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 24 de abril de 2020, identificou cinco 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], um ensaio clínico não randomizado [Gautret 2020] e um estudo de coorte histórico [Magagnoli 2020] envolvendo 652 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

negativação 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.

Mortalidade e necessidade de ventilação mecânica, considerados desfechos clinicamente relevantes, foram avaliados por um dos estudos [Magagnoli 2020], que encontrou menor risco de morte no grupo exposto ao tratamento padrão quando comparado ao grupo exposto à hidroxicloroquina ou à associação hidroxicloroquina/azitromicina. Não foi observada diferença entre os dois grupos expostos ao tratamento medicamentoso e o grupo exposto ao tratamento padrão quanto à necessidade de ventilação mecânica. No entanto, as limitações inerentes ao delineamento do estudo (coorte histórico) e sua baixa qualidade metodológica (risco crítico de viés), reduzem muito a confiança em todos os resultados apresentados.

Outros desfechos considerados por pelo menos um dos estudos incluíram tempo até a melhora clínica e radiológica, necessidade de ventilação mecânica, eventos adversos e tempo até a negativação da carga viral, com resultados variados. Os cinco estudos possuem limitações metodológicas sérias quando avaliados pela Tabela de Risco de Viés da Cochrane e pela ferramenta ROBINS-I.

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 cinco 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 hidroxicloroquina 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 109 registros aprovados de estudos clínicos em andamento nas duas maiores plataformas de estudos clínicos (Clinicaltrials.gov e ICTRP-WHO), contabilizando 187.000 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 hidroxiclороquina, e dentro de um contexto de investigação científica, precisa ser discutida individualmente.

## **CONCLUSÕES**

Esta revisão sistemática rápida identificou cinco estudos clínicos com baixa qualidade metodológica (principalmente devido à falta de mascaramento ou randomização), 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 ainda que os resultados dos 109 estudos em andamento, incluindo aproximadamente 187.000 participantes, possam modificar esta conclusão.

## **REFERÊNCIAS**

Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, *et al.* Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open.* 2020 Apr 24;3(4.23):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.

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 24 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 24 de abril de 2020]. [Chen 2020b].

Chorin, E., Dai, M., Shulman, E. *et al*. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0888-2>.

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.groupedeveillecovid.fr/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>. [Acessado em 24 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](http://www.training.cochrane.org/handbook). [Acessado em 24 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 24 de abril de 2020]

Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.16.20065920>. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2>. [Acessado em 24 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 24 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](https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Abstract_Raoult_EarlyTrtCovid19_09042020_vD1v.pdf). [Acessado em 10 de abril de 2020].

Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe

COVID-19 infection. *Med Mal Infect.* 2020 Mar 30. pii: S0399-077X(20)30085-8. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006. [Epub ahead of print].

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 24 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 24 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 24 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 24 de abril de 2020].



**ANEXO 1**

## Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees  #2 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"  #3 #1 OR #2  #4 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees  #5 MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees  #6 MeSH descriptor: [Antimalarials] explode all trees  #7 (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxiclороquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine) OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-quinolinyl)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric OR Plaquenil  #8 #4 OR #5 OR #6 OR #7  #9 #3 AND #8	9
Embase	#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	65

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 'hydrocloroquine'/exp OR hydrocloroquine OR 'oxychloroquine'/exp OR oxychloroquine OR 'quensyl'/exp OR quensyl OR 'sn 8137'/exp OR 'sn 8137' OR oxychlorochin OR hydroxychlorochin OR plaquenil OR 'hydroxychloroquine sulfate' OR 'hydroxychloroquine sulfate (1:1) salt' OR hidroxicloroquina OR hydroxychloroquinum OR oxichlorochine OR oxichloroquine OR 'chloroquine' OR 'chloroquine'/exp OR chloroquine OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin diphosphate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chloroquinoline' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline diphosphate' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline' OR 'a-cq' OR amokin OR amokine OR anoclor OR aralan OR aralen OR 'aralen hydrochloride' OR 'aralen phosphate' OR aralene OR arechin OR arechine OR arequine OR arthrochin OR arthrochine OR arthroquine OR artrichin OR artrichine OR artriquine OR avoclor OR avoclor OR bemaphata OR bemaphate OR bemasulph OR bipiquin OR cadiquin OR chemochin OR chemochine OR chingamine OR chingaminum OR chloraquine OR chlorochin OR chlorochine OR chlorofoz OR chloroquin OR 'chloroquin phosphate' OR 'chloroquine diphosphate' OR 'chloroquine disulfate' OR 'chloroquine disulphate' OR 'chloroquine hydrochloride' OR 'chloroquine phosphate' OR 'chloroquine streuli' OR 'chloroquine sulfate' OR 'chloroquine sulphate' OR chloroquinesulphate OR 'chloroquini diphosphas' OR 'chloroquinum diphosphoricum' OR chlorquin OR chlorquine OR choloquine OR 'choroquine sulfate' OR 'choroquine sulphate' OR cidanchin OR 'clo-kit junior' OR clorichina OR clorichine OR cloriquine OR clorochina OR delagil OR delagyl OR dichinalex OR diclokin OR diquinalex OR diroquine OR emquin OR genocin OR gontochin OR gontochine OR gontoquine OR heliopar OR imagon OR iroquine OR klorokin OR klorokine OR klorokinfosfat OR lagaquin OR malaquin OR malarex OR malarivon OR malaviron OR maliaquine OR maquine OR mesylith OR mexaquin OR mirquin OR nivachine OR nivaquin OR nivaquine OR 'nivaquine (b)' OR 'nivaquine b' OR 'nivaquine dp' OR 'nivaquine forte' OR 'p roquine'

	<p>OR quinachlor OR quingamine OR repal OR resochen OR resochede  OR resochein OR 'resochein junior' OR resoquina OR resoquine OR  resoquinon OR resoquina OR resoquine OR reumachlor OR roquine  OR 'rp 3377' OR rp3377 OR sanoquin OR sanoquine OR silbesan OR  siragan OR sirajan OR 'sn 7618' OR sn7618 OR solprina OR solprine  OR tresochin OR tresochine OR tresoquine OR trochin OR trochine  OR troquine OR 'w 7618' OR w7618 OR 'win 244' OR win244 OR  'antimalarial agent'/exp OR 'antimalarial agent' OR 'anti malaria  drug'/exp OR 'anti malaria drug' OR 'antimalaria agent'/exp OR  'antimalaria agent' OR 'antimalaria drug'/exp OR 'antimalaria drug'  OR 'antimalaria drug, synthetic'/exp OR 'antimalaria drug, synthetic'  OR 'antimalarial'/exp OR antimalarial OR 'antimalarial drug'/exp OR  'antimalarial drug' OR 'antimalarials'/exp OR antimalarials OR  'antipaludean agent'/exp OR 'antipaludean agent' OR  'antiplasmodic agent'/exp OR 'antiplasmodic agent' OR 'synthetic  antimalaria agent'/exp OR 'synthetic antimalaria agent'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
LILACS	<p>#1 MH:"Coronavirus" OR MH:B04.820.504.540.150\$ OR  (Coronavirus) OR "COVID-19" OR (COVID) OR (SARS-CoV-2) OR  (Deltacoronavirus) OR (Coronaviruses)</p> <p>#2 MH:"Hydroxychloroquine" OR MH:"Hidroxicloroquina" OR  MH:D03.633.100.810.050.180.350\$ OR (Hydroxychloroquine) OR  (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychlorochin) OR  (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1)  Salt" OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Plaquenil) OR  (Oxicloroquina) OR MH:"Cloroquina" OR MH:"Chloroquine" OR  MH:D03.633.100.810.050.180\$ OR (Cloroquina) OR (Chloroquine)  OR (Aralen) OR (Arechine) OR (Arequin) OR (Chingamin) OR  (Chlorochin) OR (Chloroquine Sulfate) OR (Chloroquine Sulphate)  OR (Khingamin) OR (Nivaquine) OR (Sulfate, Chloroquine) OR  (Sulphate, Chloroquine) OR MH:"Antimaláricos" OR  MH:"Antimalarials" OR MH:D27.505.954.122.250.100.085\$ OR  (Antimaláricos) OR (Antimalarials) OR (Agents, Antimalarial) OR  (Anti Malarials) OR (Anti-Malarials) OR (Antimalarial Agents) OR  (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 in [Lilacs]</p>	7

<p>MEDLINE (via PubMed)</p>	<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>	<p>230</p>
<p>Opengrey</p>	<p>#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)</p>	<p>76</p>
<p>ClinicalTrials.gov</p>	<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>	<p>157</p>
<p>WHO-ICTRP*</p>	<p>#1 "COVID-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)</p>	<p>33</p>



	#2 Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial  #3 #1 AND #2	
Total	-----	577

\* 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 109 estudos clínicos comparativos em andamento.

<b>Estudo</b>	<b>Status</b>	<b>Data Prevista Início/Término</b>	<b>Desenho</b>	<b>Participantes (n)</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Comparadores</b>	<b>Principais desfechos de interesse</b>	<b>Financiamento</b>
NCT04353336	Ainda não recrutando	17 abril/2020 1 dezembro/2030	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19  Todas as idades  (40)	Cloroquina	Tratamento padrão	Negativação da carga viral	Tanta University
NCT04353271	Recrutando	17 abril/2020 1 dezembro/2020	ECR	Diagnóstico confirmado ou suspeito de COVID-19  Adultos não hospitalizados  (58)	Hidroxicloroquina	Placebo	Negativação da carga viral  Gravidade da doença  Taxa de internação ou morte	University of South Alabama
NCT04359953	Ainda não recrutando	24 abril/2020 1 junho/2021	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19  Menos de 5 dias de quadro clínico  Pacientes hospitalizados  60 anos ou mais de idade  (1.600)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: azitromicina  Comparador 2: telmisartana  Comparador 3: tratamento de suporte	Sobrevida  Negativação da carga viral  Mortalidade  Hipotensão, hipotermia, hipertermia  Pneumonia grave  Sintomas e sinais (tosse, dispneia,	University Hospital, Strasbourg

							febre) Necessidade de ventilação mecânica Necessidade de suplementação de oxigênio Alterações nas atividades de vida diária	
NCT04352933	Ainda não recrutando	Abril / 2020 abril / 2021	ECR	Profissionais da saúde SEM COVID-19 (1.000)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: hidroxicloroquina dose semanal Comparador 2: placebo	Tempo para positividade COVID-19 Número de testes positivos Gravidade e complicações por COVID-19	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust
NCT04362332	Recrutando	14 abril / 2020 14 maio / 2021	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19 moderada ou grave (NEWS-2 score $\leq 5$ ) Hospitalizados 18 a 110 anos de idade (950)	Sulfato de cloroquina + tratamento padrão de suporte	Comparador 1: hidroxicloroquina + tratamento padrão de suporte Comparador 2: tratamento padrão de suporte	Desfecho combinado: Escore NEWS2 $\geq 7$ ou morte ou internação Eventos adversos	UMC Utrecht
NCT04359537	Ainda não recrutando	25 abril / 2020 25 setembro / 2020	ECR	Profissionais da saúde potencialmente SEM COVID-19 18 a 60 anos de idade	Hidroxicloroquina dose 1	Comparador 1: hidroxicloroquina dose 2 Comparador 2: hidroxicloroquina dose	Negativação da carga viral Incidência de detecção e sintomas	Shaheed Zulfiqar Ali Bhutto Medical University

				(200)		3 Comparador 3: placebo	para COVID-19 Escala de gravidade COVID-19 Taxa de internação hospitalar Mortalidade Eventos adversos	
NCT04353037 (PREVENÇÃO)	Recrutando	7 abril / 2020 15 junho / 2021	ECR	Parte 1: Diagnóstico confirmado de COVID-19, pacientes ambulatoriais, de 50 a 75 anos de idade  Parte 2: profissionais da saúde SEM COVID-19 ou com COVID-19 e assintomáticos  (850)	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de internação Negativação de carga viral  Taxa de diagnósticos confirmados de COVID-19  Eventos adversos  Taxa de infecção em contatos domiciliares	United Health Group
NCT04359095	Ainda não recrutando	11 maio / 2020 31 outubro / 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19,  Pneumonia leve, grave ou crítica, exigindo tratamento hospitalar  18 anos ou mais de idade  (1.600)	Hidroxicloroquina	Comparador 1 Hidroxicloroquina + lopinavir  Comparador 2 Hidroxicloroquina + azitromicina  Comparador 3: tratamento padrão de suporte	Mortalidade  Eventos adversos sérios  Taxa de internação em UTI  Necessidade de ventilação mecânica  Eventos adversos  Negativação da carga	Universidad Nacional de Colombia



							viral	
NCT04354441	Recrutando	maio 2020 / novembro 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19  Gestante até 14 semanas  (600)	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de internação  Eventos adversos  Sintomas de COVID- 19  Tipo de parto  Perda fetal ou aborto  Idade gestacional ao nascimento  Taxa de internação em UTI do bebê  Estado clínico de bebê	Sir Mortimer B. Davis - Jewish General Hospital
NCT04354870 (PREVENÇÃO)	Recrutando	3 abril 2020 / 1º. setembro 2020	ECNR	Profissionais da saúde  SEM COVID-19  18 anos ou mais de idade  (350)	Hidroxicloroquina	Tratamento padrão de suporte	Taxa de diagnósticos confirmados de COVID-19  Taxa de internação  Taxa de admissão em UTI  Eventos adversos  Mortalidade	NYU Langone Health
NCT04360759	Ainda não recrutando	1º maio 2020 / 31 julho 2021	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19  HIV, ambulatoriais	Hidroxicloroquina ou cloroquina	Tratamento padrão de suporte	Eventos adversos graves  Interrupção prematura do	University of Cape Town

				18 anos ou mais de idade (560)			tratamento  Tempo para morte, síndrome respiratória aguda grave ou necessidade de ventilação mecânica  Tempo de internação em UTI  Taxa de diagnósticos confirmados de COVID-19 em contatos domiciliares	
NCT04349228	Ainda não recrutando	15 abril 2020 / 15 julho 2020	ECR	Profissionais da saúde (em UTI)  SEM COVID-19  18 a 65 anos de idade (530)	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de COVID-19  Ocorrência de sintomas	Abderrahmane Mami Hospital
NCT04352946 (PREVENÇÃO)	Ainda não recrutando	24 abril 2020 / 24 agosto 2020	ECR	Profissionais da saúde  SEM COVID-19 (374)	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de COVID-19  Eventos adversos  Duração dos sintomas  Tempos de internação  Necessidade de ventilação invasiva ou	GeoSentinel Foundation

							não invasiva Mortalidade	
NCT04350281	Recrutando	9 abril 2020 / 31 julho 2022	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19  18 anos ou mais de idade  (80)	Hidroxiclороquina	Interferon beta 1B	Tempo até a negativação da carga viral  Tempos até a melhora completa dos sintomas  Tempo de internação  Eventos adversos  Mortalidade	The University of Hong Kong
NCT04358081	Ainda não recrutando	15 abril 2020 / 15 agosto 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19  18 anos ou mais de idade  Sintomas há menos de 7 dias  Hospitalizados  (444)	Hidroxiclороquina	Comparador 1: placebo  Comparador 2: hidroxiclороquina + azitromicina	Melhora clínica  Negativação da carga viral  Eventos adversos	Novartis Pharmaceuticals
NCT04356495	Ainda não recrutando	30 abril 2020 / 21 julho 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19  65 anos ou mais de idade  Sintomas há menos de 72h da coleta do swab  Ambulatorial  (1.057)	Hidroxiclороquina	Comparador 1: suplemento de vitaminas  Comparador 2: imatinibe  Comparador 3: favipiravir  Comparador 4:	Taxa de hospitalização (14 dias)  Mortalidade geral (14 dias)  Mortalidade específica  Taxa de internação	University Hospital, Bordeaux

						telmisartana	em UTI Provas inflamatórias Hemograma Negativação do PCR Eventos adversos	
NCT04346667	Ainda não recrutando	14 abril 2020 / 28 maio 2021	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19 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	Hidroxiclороquina	Nenhuma intervenção	Tempo para resolução dos sintomas (4 semanas) Tempo para retorno ao trabalho (4	Montefiore Medical Center

				<p>primeiros 7 dias após a doença</p> <p>Apresentar pelo menos uma das condições de alto risco:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade &gt; 60</li> <li>• Doença cardíaca, renal ou pulmonar crônica</li> <li>• Diabetes</li> <li>• crônica</li> <li>• Quimioterapia ativa ou recente</li> <li>• Transplante de órgão</li> <li>• Uso de imunossuppressores</li> <li>• HIV com CD4 &lt; 200 células / mm<sup>3</sup></li> </ul> <p>Apresentar pelo menos um dos seguintes sintomas de alto risco:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tosse grave</li> <li>• Febre elevada</li> <li>• Diarreia</li> <li>• Dispneia</li> <li>• Hipóxia</li> </ul> <p>(100)</p>			<p>semanas)</p> <p>Taxa de admissão hospitalar (4 semanas)</p> <p>Eventos adversos (5 dias]</p>	
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

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

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



				IMC: 18-28 kg/m <sup>2</sup> 20 a 50 anos (400)			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)	Hidroxiclороquina	Comparador 1: placebo Comparador 2: hidroxiclороquina + 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)	Hidroxiclороquina	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)	Hidroxiclороquina	Comparador 1: nitazoxanida Comparador 2: ivermectina	Negativação de rt-PCR	Tanta University
NCT04350671	Recrutando	15 abril 2020 / 24 abril 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de COVID-19 50 anos ou mais de idade	Hidroxiclороquina	Comparador 1: interferon beta Comparador 2: lopinavir / ritonavir	Tempo para melhora clínica Mortalidade Necessidade de	Shahid Beheshti University of Medical Sciences

				(40)			ventilação mecânica Saturação de oxigênio Tempo de internação Eventos adversos	
NCT04336748 (PREVENÇÃO)	Ainda não recrutando	abril 2020 / agosto 2020	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  Comparador 6: heparina	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
NCT04345419	Ainda não recrutando	15 abril 2020 / dezembro 2029	ECNR	Diagnóstico confirmado de COVID-19	Cloroquina	Comparador 1: ivermectina	Carga viral	Tanta University

				Adultos  (100)		Comparador 2: niclosamida  Comparador 3: favipiravir  Comparador 4: nitazoxanida		
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 +	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  Adultos ou crianças  (60)	Cloroquina	Enalapril ou captopril	Taxa de cura viroológica	Tanta University

NCT04334928	Ainda não recrutando	1º. abril 2020 / 30 junho 2020	ECR	Profissionais de saúde em hospitais públicos ou privados na Espanha  (4.000)	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 venha 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	Duke University

							adversos graves	
NCT04340544	Ainda não recrutando	10 abril 2020 / 20 novembro 2021	ECR	Participantes com COVID-19 leve em tratamento ambulatorial (2.700)	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 (1.550)	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	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de	Hidroxicloroquina	Ácido ascórbico	Número de hospitalização	Providence Health & Services



		2023		COVID-19 (1.250)		(vitamina C)	Número de participantes em ventilação mecânica  Febre, falta de ar, medida de tosse  Mortalidade total	
NCT04338906	Ainda não recrutando	1º junho 2020 / 31 dezembro 2021	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19  (334)	Hidroxiclороquina + camostat	Hidroxiclороquina + 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)	Hidroxiclороquina + azitromicina  Hidroxiclороquina + 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	Hidroxiclороquina	Placebo	Número de pacientes com PCR positivo para COVID-19	Duke University

				(15.000)			Detecção da carga viral Eventos adversos	
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 negativação 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 (4.000)	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 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	Hidroxicloroquina + tocilizumabe + azitromocina	Hidroxicloroquina + azitromicina	Mortalidade hospitalar	Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant

				(276)				Pau
NCT04332835	Ainda não recrutando	1º. abril 2020 /3 1 dezembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19  (80)	Hidroxiclороquina + azitromicía + plasma convalescente	Hidroxiclороquina + azitromicía	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  (3.500)	Hidroxiclороquina	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)	Hidroxiclороquina	Placebo	Proporção de pacientes com PCR negativo para COVID-19	Sanofi
NCT04330144	Ainda não	1º. abril 2020 /	ECR	Profissionais da saúde ou pessoas que tiveram contato	Hidroxiclороquina	Nenhuma intervenção	Proporção de pacientes com PCR	Gangnam

	recrutando	30 março 2021		com pacientes com COVID-19 (2.486)			positivo para COVID-19	Severance Hospital
NCT04333732	Ainda não recrutando	abril 2020 / fevereiro 2021	ECR	Profissionais da saúde que tiveram contato com pacientes com COVID-19 (55.000)	Cloroquina ou hidroxiclороquina	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)	Hidroxiclороquina	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)	Hidroxiclороquina	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)	Hidroxiclороquina + 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)	Hidroxiclороquina	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)	Hidroxiclороquina	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)	Hidroxiclороquina + ciclesonide	Ciclesonide	Tempo para negação 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 (1.200)	Hidroxiclороquina	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 (2.000)	Hidroxiclороquina	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)	Hidroxiclороquina	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 (1.660)	Hidroxiclороquina	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)	Hidroxiclороquina	Comparador 1: lopinavir + ritonavir  Comparador 2: nenhuma intervenção	Deteção/Carga viral  Tempo para melhora clínica  Tempo para morte, UTI ou ventilação mecânica  Progressão para suplementação de O2  Eventos adversos	Asan Medical Center
NCT04318444	Ainda não recrutando	Março 2020 / março 2020	ECR	Participantes que possuíram contato domiciliar ou sem serviços hospitalares com pacientes com COVID-19 (1600)	Hidroxiclороquina	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 (40.000)	Hidroxiclороquina 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	Hidroxiclороquina	Placebo	Mortalidade por todas as causas  Duração da hospitalização	Sanofi

				(500)			Necessidade de ventilação mecânica Eventos adversos	
NCT04323631	Ainda não recrutando	março 2020 / dezembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19  (1.116)	Hidroxiclороquina	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)	Hidroxiclороquina	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)	Hidroxiclороquina	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	Hidroxiclороquina	Comparador 1: remdesivir	Mortalidade por todas as causas	Oslo University Hospital



				(700)		Comparador 2: nenhum tratamento	Necessidade de UTI Necessidade de ventilação mecânica	
NCT04308668	Recrutando	17 março / maio 2020	ECR	Pacientes expostos a algum caso de COVID-19  (3.000)	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  (1.000)	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	Cloroquina	Nenhum tratamento	Mortalidade por	Hubei Clinical Research Center for

				COVID-19 e quadro grave (80)			todas as causas Duração da hospitalização Duração de internação na UTI Duração de ventilação mecânica	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)
ChiCTR2000029899/ ChiCTR2000029898	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (100)	Hidroxicloroquina	Cloroquina	Tempo para “cura” Mortalidade por todas as causas	Peking University Third Hospital
ChiCTR2000029868	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (200)	Hidroxicloroquina	Nenhum tratamento	Deteção/Carga viral	SPH SHANGHAI ZHONGXI PHARMACEUTICAL CO., LTD
ChiCTR2000029741	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (112)	Hidroxicloroquina	Lopinavir + ritonavir	Duração da hospitalização Proporção de casos graves Mortalidade	Sun Yat-Sen University
ChiCTR2000029740	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de	Hidroxicloroquina	Nenhum tratamento	Deteção/Carga viral	The First Hospital of Peking University

				COVID-19 (78)				
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  No. 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 (80)	Oseltamivir + cloroquina	Diferentes combinações de oseltamivir, + darunavir + lopinavir + faviparivir	Deteção/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	Hospital do Coração

							intubação	
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)

<b>Hidroxicloroquina <i>versus</i> tratamento de suporte (controle) para COVID-19</b>						
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 <sup>a,b</sup>	Os autores não relataram mortes nos dois grupos aos 14 dias de acompanhamento.
Eventos adversos graves	-	-	-	150 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>c,d</sup>	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 <sup>a,b</sup>	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				
Admissão em unidade de terapia intensiva – não avaliado	-	-	-	-	-	
Eventos adversos (quaisquer)	-	-	-	242 (3 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,d</sup>	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	-	-	-	-	-	
Negativação de detecção de carga viral (PCR) seguimento: 7 dias	-	-	RR: 0,94 IC95%: 0,78 a 1,13	180 (2 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,e</sup>	
Tempo para negativação de detecção viral (PCR) seguimento: 7 dias	-	-	-	180 (2 ECRs)	⊕○○○ MUITO BAIXA <sup>a,d</sup>	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 Chain Reaction* (reação e polimerase em cadeia)

## 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				

**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

- Alto risco de viés de desempenho. Risco pouco claro de viés de detecção e seleção
- Estudo pequeno, nenhum evento foi observado nos dois grupos
- Alto risco de viés de desempenho.
- Pequeno tamanho amostral, poucos eventos.
- Pequeno tamanho amostral, intervalo de confiança amplo, incluindo benefício e malefício importante.