

HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA PARA COVID-19.

Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados.

Esta revisão sistemática foi produzida pela Oxford-Brazil EBM Alliance, com a colaboração do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL) e da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

Rafael Leite Pacheco, pesquisador do DEGS-Unifesp e membro da Oxford-Brazil EBM Alliance.

Ângela Maria Bagattini, pesquisadora do NATS-HSL.

Daniela Vianna Pachito, pesquisadora do NATS-HSL.

Haliton Alves de Oliveira Junior, coordenador de pesquisa do UATS-HAOC.

Rachel Riera, coordenadora do NATS-HSL e codiretora Oxford-Brazil EBM Alliance.

Citar como: Pacheco RL, Bagattini AM, Pachito DV, Oliveira Jr HA, Riera R. Hidroxicloroquina e cloroquina para Covid-19. Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/19/rapid-review-hidroxicloroquina-covid19/>.

Acessado em: [inserir dia, mês, ano]

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

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

São Paulo, 12 de agosto de 2020.

RESUMO

Contexto: Com base em resultados de estudos preliminares, o uso *off-label* de hidroxicloroquina/cloroquina 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 hidroxicloroquina e da cloroquina para profilaxia e tratamento da Covid-19.

Métodos: Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*) com busca conduzida em 23 de julho de 2020. **Resultados:** Onze ensaios clínicos randomizados (ECRs) foram incluídos. As principais limitações metodológicas dos estudos incluídos foram a falta de mascaramento em 9 ECRs e o relato seletivo dos desfechos em 6 ECRs. O método para manutenção do sigilo de alocação foi considerado incerto em 7 ECRs. Quanto ao uso da hidroxicloroquina/cloroquina como profilaxia pós-exposição ao SARS-Cov-2: (a) não foi identificado benefício da hidroxicloroquina para os desfechos mortalidade, incidência de Covid-19, melhora clínica, taxa de hospitalização e risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa) e (b) foi observado um risco quatro vezes maior de qualquer evento adverso com o uso de hidroxicloroquina (evidência de certeza muito baixa);

Quanto ao uso da hidroxicloroquina/cloroquina como tratamento de pacientes não hospitalizados: (a) Não foi identificado benefício da hidroxicloroquina para os desfechos mortalidade, taxa de hospitalização, necessidade de ventilação mecânica, risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa) e melhora clínica (evidência de certeza baixa) e (b) Foi observado um risco duas vezes maior de qualquer evento adverso com o uso de hidroxicloroquina (evidência de certeza moderada);

quanto ao uso da hidroxicloroquina/cloroquina como tratamento de pacientes hospitalizados: (a) Não foi identificado benefício da hidroxicloroquina para os desfechos mortalidade, taxa de hospitalização, necessidade de ventilação mecânica, risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa) e melhora clínica (evidência de certeza baixa) e (b) Foi observado um risco duas vezes maior de qualquer evento adverso com o uso de hidroxicloroquina (evidência de certeza moderada);

quanto ao uso da hidroxicloroquina/cloroquina como tratamento de pacientes hospitalizados: (a) Não foi identificado benefício da hidroxicloroquina para os desfechos mortalidade (evidência de alta qualidade), necessidade de ventilação mecânica (evidência de qualidade baixa), melhora clínica e risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa) e (b) Foi observado um risco duas vezes maior de qualquer evento adverso com o uso de hidroxicloroquina (evidência de certeza baixa).

Quanto ao uso da hidroxicloroquina/cloroquina como tratamento de pacientes hospitalizados: (a) Não foi identificado benefício da hidroxicloroquina para os desfechos mortalidade, taxa de hospitalização, necessidade de ventilação mecânica, risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa) e melhora clínica (evidência de certeza baixa) e (b) Foi observado um risco duas vezes maior de qualquer evento adverso com o uso de hidroxicloroquina (evidência de certeza moderada);

quanto ao uso da hidroxicloroquina/cloroquina como tratamento de pacientes hospitalizados: (a) Não foi identificado benefício da hidroxicloroquina para os desfechos mortalidade (evidência de alta qualidade), necessidade de ventilação mecânica (evidência de qualidade baixa), melhora clínica e risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa) e (b) Foi observado um risco duas vezes maior de qualquer evento adverso com o uso de hidroxicloroquina (evidência de certeza baixa).

Quanto ao uso da hidroxicloroquina/cloroquina como tratamento de pacientes hospitalizados: (a) Não foi identificado benefício da hidroxicloroquina para os desfechos mortalidade (evidência de alta qualidade), necessidade de ventilação mecânica (evidência de qualidade baixa), melhora clínica e risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa) e (b) Foi observado um risco duas vezes maior de qualquer evento adverso com o uso de hidroxicloroquina (evidência de certeza baixa).

Quanto ao uso da hidroxicloroquina/cloroquina como tratamento de pacientes hospitalizados: (a) Não foi identificado benefício da hidroxicloroquina para os desfechos mortalidade (evidência de alta qualidade), necessidade de ventilação mecânica (evidência de qualidade baixa), melhora clínica e risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa) e (b) Foi observado um risco duas vezes maior de qualquer evento adverso com o uso de hidroxicloroquina (evidência de certeza baixa).

Conclusão: De acordo com os achados desta revisão, as evidências atuais não apoiam o uso de hidroxicloroquina/cloroquina para prevenir ou tratar casos leves ou graves de Covid-19.

Palavras-chave: Covid-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; Hidroxicloroquina; Cloroquina.

CONTEXTO

Desde dezembro de 2019, quando o primeiro surto de infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19) foi reconhecido na China continental (Wuhan, província de Hubei), pesquisas têm sido conduzidas para desenvolver testes diagnósticos rápidos, economicamente viáveis e com boa acurácia, para desenvolver vacinas e para testar opções terapêuticas para o tratamento e a prevenção desta doença e de suas complicações, como a infecção respiratória aguda.

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

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

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

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):

PICO (1) A hidroxicloroquina/cloroquina é eficaz e segura para a profilaxia de Covid-19 pós-exposição?

- P (população): pessoas sem infecção por Covid-19.
- I (intervenção): hidroxicloroquina ou cloroquina.
- C (comparadores): placebo, nenhuma intervenção ou terapia de suporte.
- O (*outcomes*, desfechos): desfechos de eficácia e segurança detalhados adiante.

PICO (2) A hidroxicloroquina/cloroquina é eficaz e segura para tratamento de Covid-19?

- P (população): pessoas com infecção confirmada por Covid-19.
- I (intervenção): hidroxicloroquina ou cloroquina.
- C (comparadores): placebo, nenhuma intervenção ou terapia de suporte.
- O (*outcomes*, desfechos): desfechos de eficácia e segurança detalhados adiante.

MÉTODOS

Desenho e local

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

Para o relato, foram seguidas as recomendações dos itens do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) [Liberati 2009].

Critérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participante

- Tratamento: adultos e crianças com diagnóstico confirmado de Covid-19.

- Prevenção: adultos e crianças sem Covid-19, com diferentes níveis de exposição à infecção.

(b) Tipo de intervenção

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

Como comparadores, foram considerados: placebo, nenhuma intervenção ou terapia de suporte.

(c) Tipos de estudo

Foram considerados ensaios clínicos randomizados, sem restrição quanto ao status da publicação (resumo, texto completo ou versão *preprint*).

Devido ao fato de uma quantidade substancial de ensaios clínicos randomizados terem sido publicados desde a última atualização, e por estes serem o maior nível de evidência, decidiu-se pela não inclusão de estudos não-randomizados nesta versão, como havia sido feito em versões anteriores.

Desfechos

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

Primários

- Mortalidade.
- Eventos adversos graves (definidos como eventos adversos com ameaça iminente à vida, relacionados com incapacidade permanente, internação ou prolongação da internação, perda fetal, ou malformação fetal)
- Quadro clínico.
- Incidência de Covid-19 (no caso de prevenção).

Secundários

- Necessidade de internação hospitalar
- Internação em unidade de terapia intensiva
- Necessidade de ventilação mecânica

- Eventos adversos não graves

Terciários:

- Qualidade de vida
- Desfechos laboratoriais ou de exames de imagem.

Foram considerados os resultados dos desfechos avaliados em qualquer momento do estudo ou do período de seguimento relatados pelos estudos primários.

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>)

Nesta versão não foram realizadas buscas adicionais em bases de registros de estudos clínicos.

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 23 de julho de 2020.

Busca manual

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

Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores independentes, e qualquer divergência foi resolvida por consenso.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade. O processo de seleção foi realizado por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) [Ouzanni 2016].

Avaliação crítica dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando a Tabela de Risco de Viés da Cochrane de acordo com as recomendações do capítulo 8.5 do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Higgins 2019]. Dois revisores avaliaram os estudos de modo independente e qualquer divergência foi resolvida por consenso.

Os seguintes domínios foram avaliados: geração da sequência de alocação, sigilo de alocação, mascaramento dos participantes e equipe, mascaramento dos avaliadores dos desfechos, dados incompletos de desfechos, relato seletivo dos desfechos e outras fontes de viés. O julgamento quanto ao risco de viés para cada um dos domínios analisados foi classificado em três categorias: baixo risco (quando o domínio descrito pelo estudo foi considerado adequado), risco incerto (quando o estudo apresentou informações insuficientes para o julgamento) e alto risco (quando o domínio descrito pelo estudo foi considerado inadequado).

Análises e 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 5.4. (RevMan 5.4). 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).

Um ECR incluído nesta revisão utilizou um desenho tipo *cluster* (ver seção resultados). Não foi feita a correção do tamanho da amostra para este estudo considerando um coeficiente de correlação *intra-cluster*. Se esta correção fosse feita, é possível que os intervalos de confiança para as estimativas deste estudo fossem mais amplos do que na versão atual. No entanto, a interpretação do resultado destas análises não seria impactada por este fato.

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

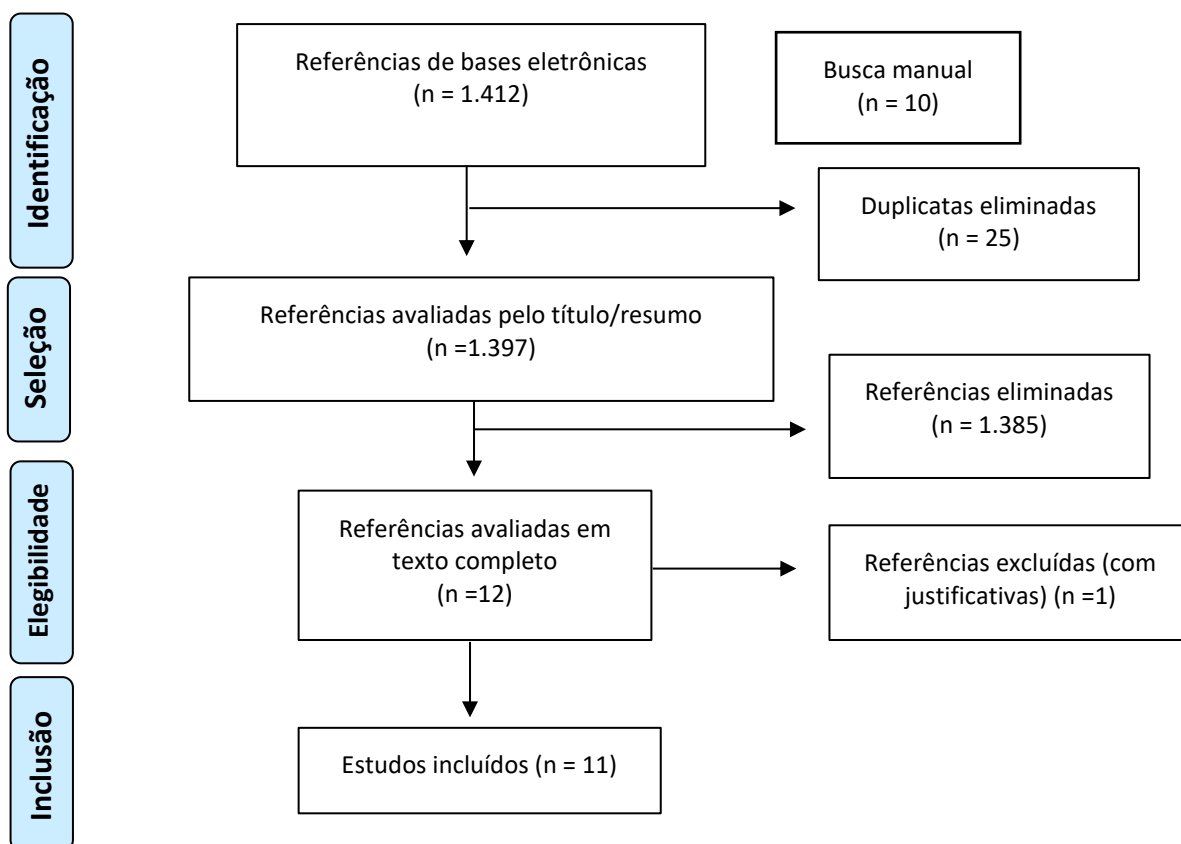
Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida foi utilizada a abordagem GRADE [Guyatt 2008] e construída uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos por meio da plataforma GRADEpro GDT.

RESULTADOS

Resultados da busca

As buscas eletrônicas recuperaram 1.412 referências e 10 referências adicionais foram identificadas na busca manual. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 25 referências duplicadas (referências idênticas) e 1.385 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 12 referências pré-selecionadas, 11 estudos foram incluídos [Boulware 2020; Cavalcanti 2020; Chen 2020a; Chen 2020b; Chen 2020c; Chen 2020d; Horby 2020; Mitja 2020a; Mitja 2020b; Skipper 2020; Tang 2020] e um foi excluído [Borba 2020]. O fluxograma com o processo de seleção dos estudos está apresentado na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos



Estudos incluídos

Após o processo de seleção, foram identificados 11 ensaios clínicos randomizados [Boulware 2020; Cavalcanti 2020; Chen 2020a; Chen 2020b; Chen 2002c; Chen 2020d; Horby 2020; Mitjà 2020a; Mitjà 2020b; Skipper 2020; 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.

Os aspectos metodológicos e os detalhes dos principais achados dos estudos incluídos estão apresentados no **Anexo 2**.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

O julgamento do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, utilizando a tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019] está sumarizado na **Figura 2** e as justificativas para cada julgamento estão detalhadas no **Anexo 3**.

Figura 2. Sumário do risco de viés dos estudos incluídos, utilizando a tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019]

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Boulware 2020	+	+	+	+	+	+	+
Cavalcanti 2020	+	+	-	-	+	-	+
Chen 2020a	?	?	-	-	+	+	+
Chen 2020b	+	?	-	-	+	-	+
Chen 2020c	+	?	-	-	-	+	+
Chen 2020d	+	?	-	-	+	+	+
Horby 2020	+	+	-	-	+	+	+
Mitja 2020a	+	?	-	-	-	-	?
Mitja 2020b	+	?	-	-	+	-	?
Skipper 2020	+	+	+	+	-	-	+
Tang 2020	+	?	-	-	+	-	?

Amarelo = risco incerto de viés; Verde: risco baixo de viés; Vermelho: risco alto de viés.

Domínios:

- *Random sequence generation (selection bias) = Geração da sequência de alocação (viés de seleção)*
- *Allocation concealment (selection bias) = Sigilo de alocação (viés de seleção)*
- *Blinding of participants and personnel (performance bias) = Mascaramento de participantes e equipe (viés de condução)*
- *Blinding of outcome assessment (detection bias) = Mascaramento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)*
- *Incomplete outcome data (attrition bias) = Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito)*
- *Selective reporting (reporting bias) = Relato seletivo (viés de relato)*
- *Other bias = Outros vieses*

Resultados dos estudos incluídos

Os resultados dos estudos incluídos, e com dados disponíveis, estão apresentados com detalhes no **Anexo 2**. A seguir serão apresentadas as sínteses qualitativas e quantitativas obtidas para cada desfecho.

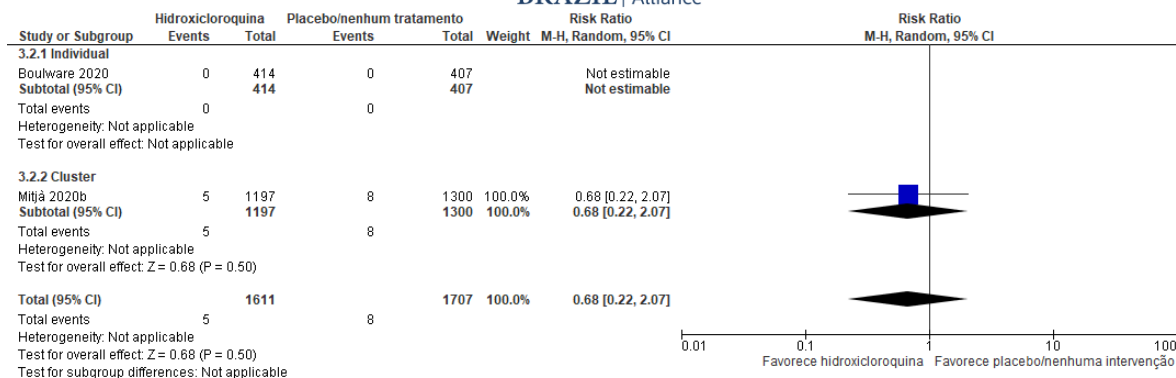
PICO 1: Profilaxia pós-exposição

Dois ECRs avaliaram a hidroxicloroquina/ cloroquina como profilaxia para Covid-19 [Boulware 2020; Mitjà 2020a] e randomizaram 3.135 participantes para receber hidroxicloroquina + cuidados usuais *versus* placebo/nenhuma intervenção + cuidados usuais.

(1) Mortalidade

Não foi identificada diferença entre os grupos de comparação para a mortalidade (RR 0,68; IC95% 0,22 a 2,07; dois ECRs; 3.318 participantes). O intervalo de confiança da estimativa de efeito foi impreciso, incluindo tanto redução quanto aumento significativo do risco de morte com o uso da hidroxicloroquina (**Figura 3**).

Figura 3. *Forest plot* da comparação: Hidroxicloroquina/cloroquina + cuidado usual *versus* placebo/nenhuma intervenção + cuidado usual. Desfecho: Mortalidade.



(2) Eventos adversos graves

Não foi observada diferença entre os grupos de comparação quanto ao risco de eventos adversos graves (14/1197 versus 17/1300; RR 0,89; IC95% 0,44 a 1,81; um ECR; 2.497 participantes) [Mitjà 2020b].

Não foi observada diferença entre os grupos de comparação quanto ao risco de abandono do tratamento devido a eventos adversos (14/1197 versus 17/1300; RR 2,09; IC95% 0,91 a 4,79; um ECR; 821 participantes) [Boulware 2020].

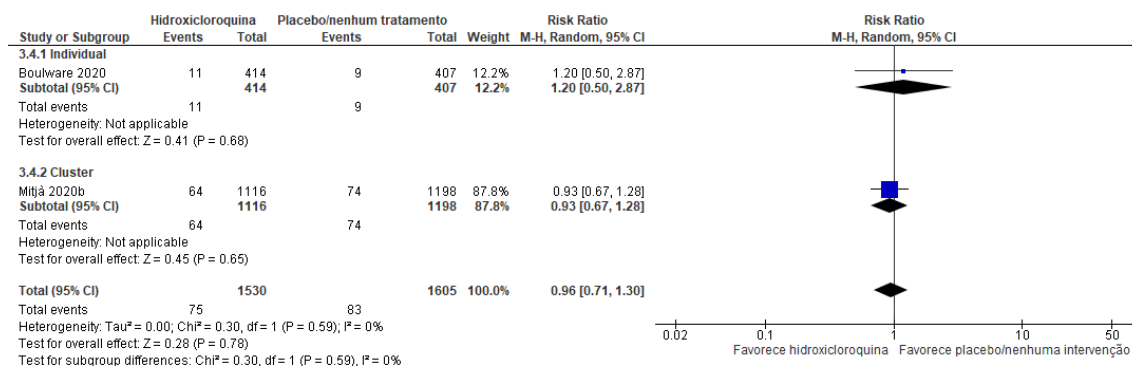
(3) Quadro clínico

Não foi observada diferença entre os grupos de comparação quanto à mediana (intervalo interquartil, IIQ) da pontuação de uma escala de sintomas (0 a 10; quanto maior, mais sintomático) após 14 dias: 2,8 (1,6 - 5,0) com hidroxicloroquina versus 2,7 (1,4 - 4,8) com placebo (p = 0,34) [Mitjà 2020b].

(4) Incidência de Covid-19

A metanálise não identificou diferença entre os grupos de comparação quanto à incidência de Covid-19 (RR 0,96; IC95% 0,71 a 1,30; dois ECRs; 3.135 participantes) (**Figura 4**)

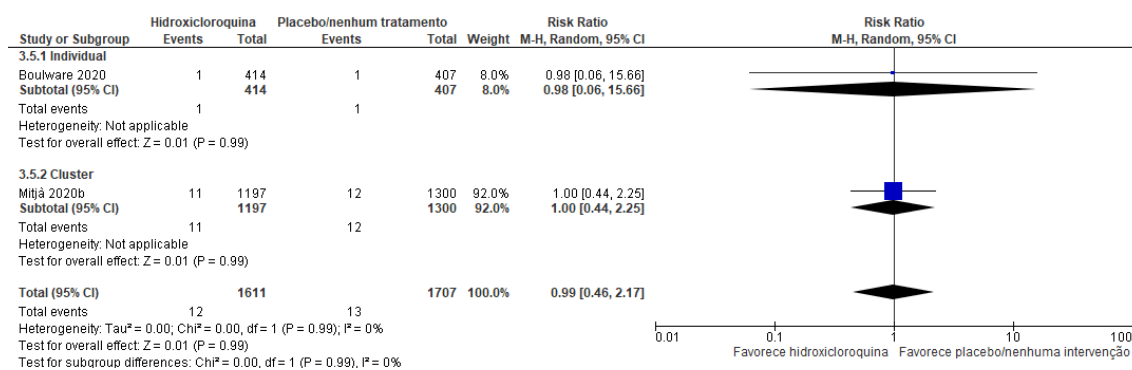
Figura 4. Forest plot da comparação: Hidroxicloroquina/cloroquina + cuidado usual *versus* placebo/nenhuma intervenção + cuidado usual. Desfecho: Incidência de Covid-19.



(5) Necessidade de hospitalização

A metanálise não identificou diferença entre os grupos de comparação quanto à necessidade de hospitalização (RR 0,99; IC95% 0,46 a 2,17; dois ECRs; 3.135 participantes) (**Figura 5**)

Figura 5. Forest plot da comparação: Hidroxicloroquina/cloroquina + cuidado usual *versus* placebo/nenhuma intervenção + cuidado usual. Desfecho: Necessidade de hospitalização.



(6) Internação em unidade de terapia intensiva

Nenhum dos dois ECRs incluídos avaliou este desfecho.

(7) Necessidade de ventilação mecânica

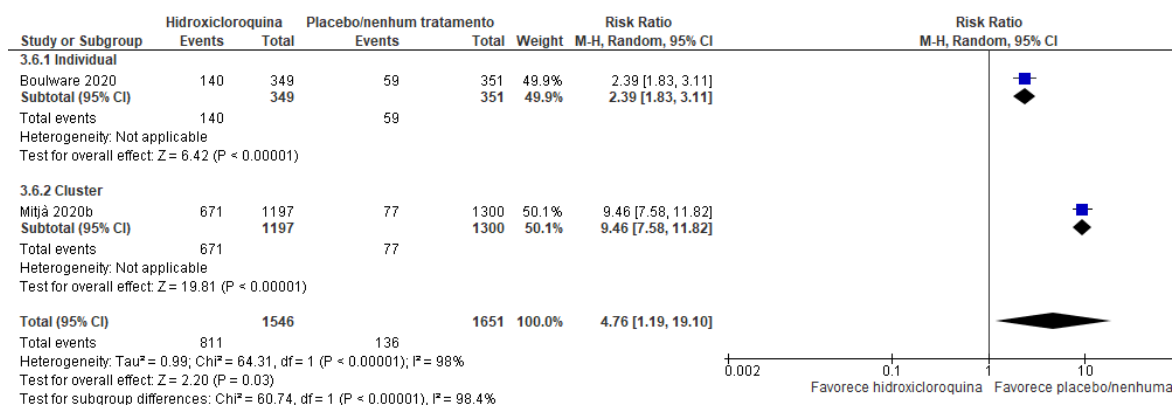
Nenhum dos dois ECRs incluídos avaliou este desfecho.

(8) Eventos adversos gerais

O risco de qualquer evento adverso foi maior com o uso da hidroxicloroquina + cuidado usual

quando comparado com o placebo/nenhuma intervenção + cuidado usual (RR: 4,76; IC 95% 1,19 a 19,10; dois ECRs; 3.197 participantes) (**Figura 6**).

Figura 6. Forest plot da comparação: Hidroxicloroquina/cloroquina + cuidado usual *versus* placebo/nenhuma intervenção + cuidado usual. Desfecho: Eventos adversos gerais.



(9) Exames de imagem

Nenhum dos dois ECRs incluídos avaliou este desfecho.

(10) Qualidade de vida

Nenhum dos dois ECRs incluídos avaliou este desfecho.

PICO 2: Tratamento

Nove ECRs avaliaram a hidroxicloroquina/ cloroquina como opção terapêutica para Covid-19: dois ECR incluíram pacientes não hospitalizados [Mitjà 2020a; Skipper 2020] e sete envolveram pacientes hospitalizados [Cavalcanti 2020; Chen 2020a; Chen 2020b; Chen 2020c; Chen 2020d; Horby 2020; Tang 2020].

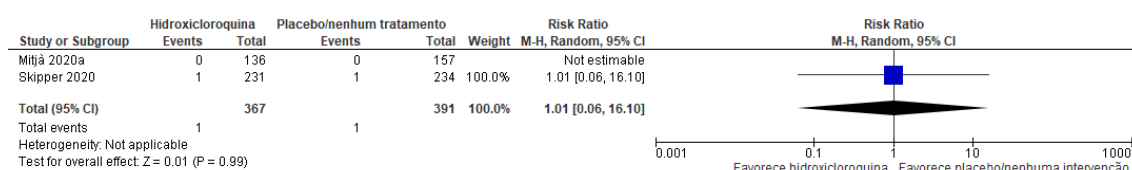
Pacientes não hospitalizados

Dois ECRs consideraram pacientes não hospitalizados [Mitjà 2020a; Skipper 2020] (n = 776) e compararam hidroxicloroquina/cloroquina + terapia de suporte *versus* placebo/nenhuma intervenção + terapia de suporte.

(1) Mortalidade

A metanálise não identificou diferença entre os grupos de comparação para a mortalidade (RR 1,01; IC95% 0,06 a 16,10; dois ECRs; 766 participantes). Houve apenas dois eventos e o intervalo de confiança da estimativa de efeito foi impreciso, incluindo tanto redução quanto aumento significativos do risco de morte com o uso da hidroxicloroquina (**Figura 7**).

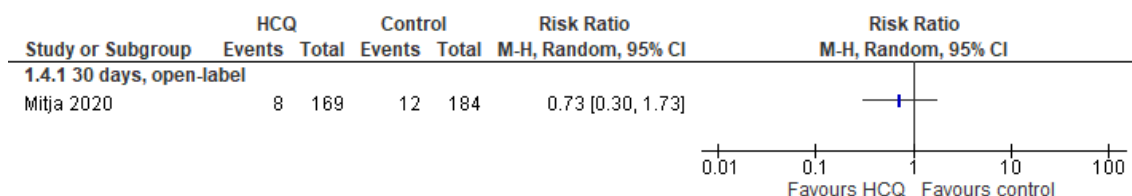
Figura 7. Forest plot da comparação: Hidroxicloroquina/cloroquina + terapia de suporte *versus* placebo/nenhuma intervenção + terapia de suporte. Desfecho: Mortalidade.



(2) Eventos adversos graves

Não foi observada diferença entre os grupos de comparação quanto ao risco de eventos adversos graves (RR 0,73; IC95% 0,30 a 1,73; um ECR; 253 participantes) [Mitjà 2020a] (**Figura 8**).

Figura 8. Comparação: Hidroxicloroquina/cloroquina + terapia de suporte *versus* placebo + terapia de suporte. Desfecho: Eventos adversos graves.



(3) Quadro clínico

- Tempo até a melhora clínica: não foi observada diferença na mediana (IIQ) até melhora dos sintomas entre os grupos comparados. Mediana de 12 dias (6 a 21) hidroxicloroquina + terapia de suporte *versus* 10 dias (4 a 18) com terapia de suporte; um ECR; 293 participantes) [Mitjà 2020a].
- Proporção de participantes com persistência dos sintomas (escala contínua de 0 a 10; pontuações maiores, piores sintomas): não foi observada diferença entre os grupos após cinco dias (53%, 109/203 no grupo hidroxicloroquina/terapia de suporte *versus* 56%, 108/194 no grupo placebo; RR 0,96; IC 95% 0,81 a 1,15; um ECR; 397 participantes) e após

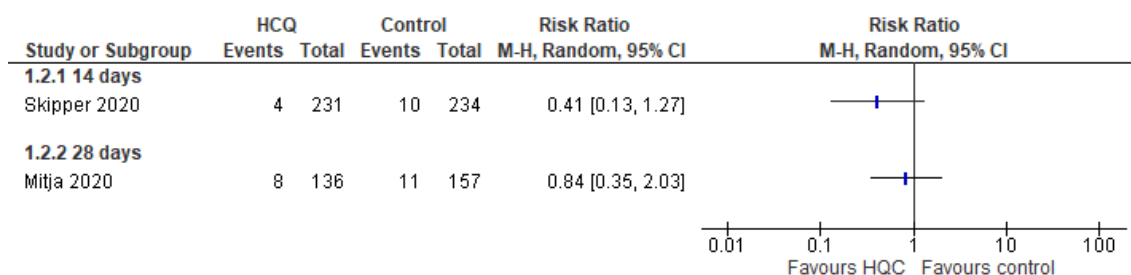
14 dias (24%, 49/201 no grupo hidroxiclороquina/terapia de suporte *versus* 30%, 59/194 no grupo placebo; RR 0,80; IC 95% 0,58 a 1,11; um ECR; 395 participantes) [Skipper 2020].

- Redução média de sintomas (escala contínua de 0 a 10; pontuações maiores, piores sintomas): não foi observada diferença entre os grupos após 14 dias (DM -0.27; IC 95% -0.61 a 0.07; um ECR; 395 participantes) [Skipper 2020].

(4) Necessidade de hospitalização

Não foi observada diferença entre os grupos quanto à necessidade de hospitalização após 14 dias (RR 0,41; IC95% 0,13 a 1,27; um ECR; 465 participantes) [Skipper 2020] e após 28 dias (RR: 0,84; IC95% 0,35 a 2,03; um ECR; 293 participantes) [Mitjà 2020a] (**Figura 9**).

Figura 9. Comparação: Hidroxiclороquina/cloroquina + terapia de suporte *versus* placebo/nenhuma intervenção + terapia de suporte. Desfecho: Necessidade de hospitalização.



(5) Necessidade de internação em UTI

Nenhum dos dois ECRs avaliou este desfecho.

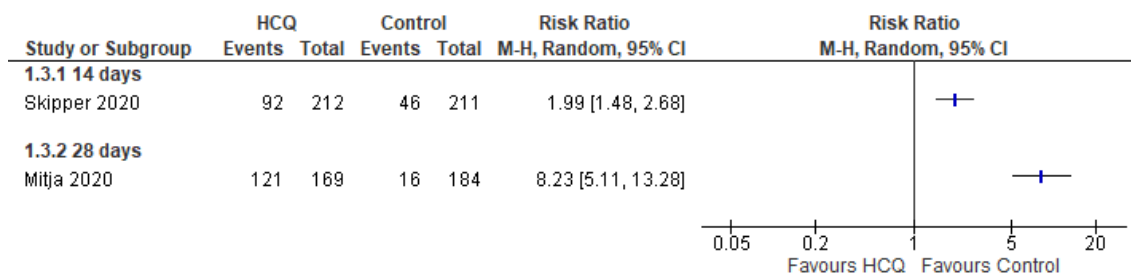
(6) Necessidade de ventilação mecânica

Um ECR avaliou este desfecho e relatou que nenhum participante em nenhum dos grupos necessitou ventilação mecânica [Mitjà 2020a].

(7) Eventos adversos gerais

Foi observado maior risco de qualquer evento adverso no grupo hidroxiclороquina terapia de suporte após 14 dias (RR 1.99; IC95% 1,48 a 2,68; um ECR; 423 participantes) [Skipper 2020] e 28 dias (RR 8,23; IC95% 5,11 a 13,28; um ECR; 353 participantes) [Mitjà 2020a] (**Figura 10**).

Figura 10. Comparação: Hidroxicloroquina/cloroquina + terapia de suporte *versus* placebo/nenhuma intervenção + terapia de suporte. Desfecho: Eventos adversos gerais.



(8) Exames laboratoriais

- Redução da carga viral: não foi observada diferença (Log10 cópias/ml, DP) entre os grupos de comparação após sete dias. Redução de carga viral de -3,37 Log10 cópias/ml (DP 0,18) com hidroxicloroquina *versus* -2,44 (DP 0,19) com a terapia de suporte (DM 0,07; IC 95% - 0,44 a 0,29; um ECR; 293 participantes) [Mitja 2020a].

(9) Exames de imagem

Nenhum dos dois ECRs avaliou este desfecho.

(10) Qualidade de vida

Nenhum dos dois ECRs avaliou este desfecho.

Pacientes hospitalizados

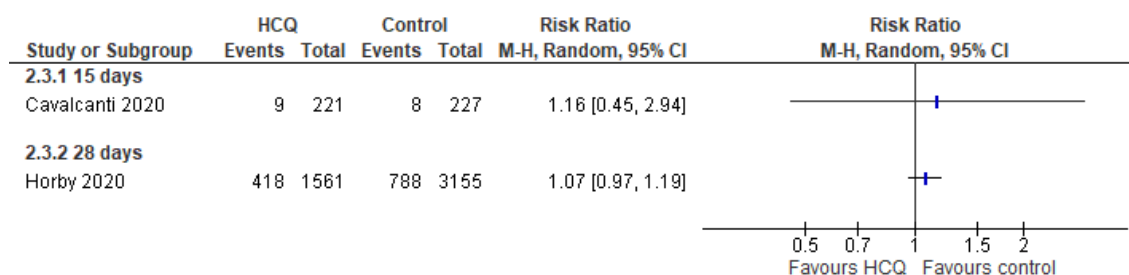
Sete ECRs avaliaram o uso da hidroxicloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com Covid-19 e compararam hidroxicloroquina/cloroquina + terapia de suporte *versus* terapia de suporte [Cavalcanti 2020; Chen 2020a; Chen 2020b; Chen 2020c; Chen 2020d; Horby 2020; Tang 2020]. No total, 5.725 pacientes foram randomizados.

(1) Mortalidade

Sete ensaios clínicos randomizados [Cavalcanti 2020; Chen 2020a; Chen 2020b; Chen 2020c; Chen 2020d; Horby 2020; Tang 2020] avaliaram este desfecho. Cinco estudos não observaram mortes em nenhum dos grupos durante o período do estudo [Chen 2020a; Chen 2020b; Chen 2020c; Chen 2020d; Tang 2020]. Um ECR [Cavalcanti 2020] avaliou mortalidade em 15 dias e não foi identificada diferença na mortalidade, mas o intervalo de confiança foi amplo e compatível tanto com um

aumento expressivo ou redução expressiva da mortalidade (RR 1,16; IC95% 0,45 a 2,94; um ECR; 448 participantes). Após 28 dias, o intervalo de confiança foi bem mais preciso, compatível com redução mínima ou aumento significativo da mortalidade com a HCQ (RR 1,07; IC95% 0,97 a 1,19; um ECR; 4.716 participantes). (**Figura 11**).

Figura 11. Forest plot da comparação: Hidroxicloroquina/cloroquina + terapia de suporte *versus* placebo/nenhuma intervenção + terapia de suporte. Desfecho: Mortalidade.

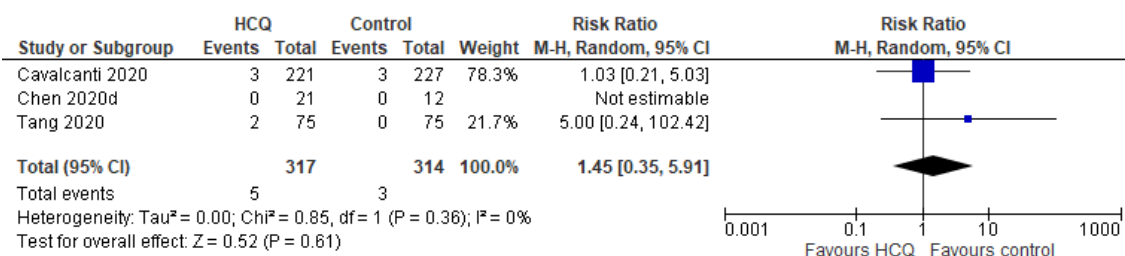


(2) Eventos adversos graves

- Eventos adversos graves

Não foi observada diferença entre os grupos quanto ao risco de eventos adversos graves ao longo dos estudos (RR 1,45; IC 95% 0,35 a 5,91; três ECR; 631 participantes) (**Figura 12**).

Figura 12. Forest plot da comparação: Hidroxicloroquina/cloroquina + terapia de suporte *versus* placebo/nenhuma intervenção + terapia de suporte. Desfecho: Eventos adversos graves (como definido pelos autores do estudo).

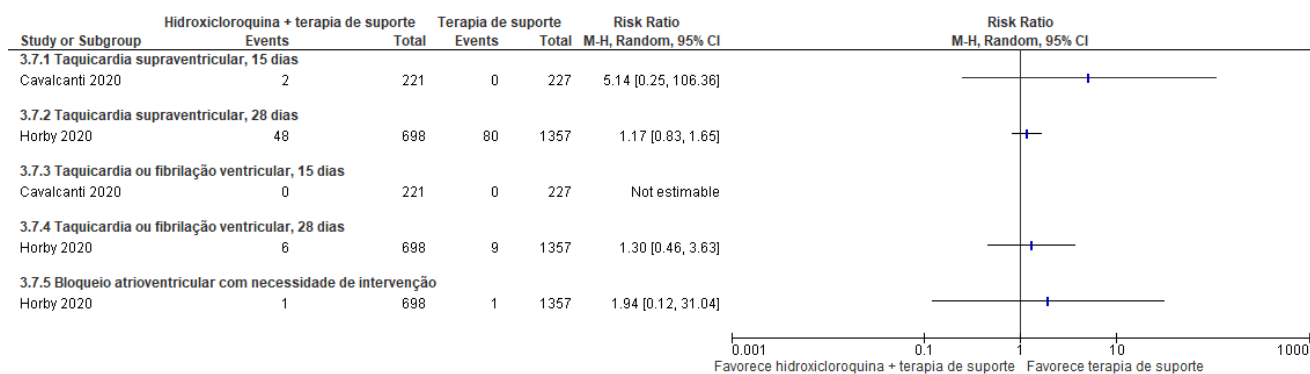


- Eventos adversos cardíacos graves

Não foi observada diferença entre os grupos quanto ao risco dos seguintes eventos adversos cardíacos graves (**Figura 13**):

- taquicardia supraventricular após 15 dias (RR: 5,14; IC 95% 0,25 a 106,36; um ECR; 448 participantes) [Cavalcanti 2020] e 28 dias (RR: 1,17; IC 95% 0,83 a 1,65; um ECR; 1955 participantes) [Horby 2020].
- taquicardia ou fibrilação ventricular após 28 dias (RR: 1,30; IC 95% 0,46 a 3,63; um ECR; 1955 participantes) [Horby 2020].
- bloqueio atrioventricular com necessidade de intervenção (RR: 1,94; IC 95% 0,12 a 31,04; um ECR; 1955 participantes) [Horby 2020].

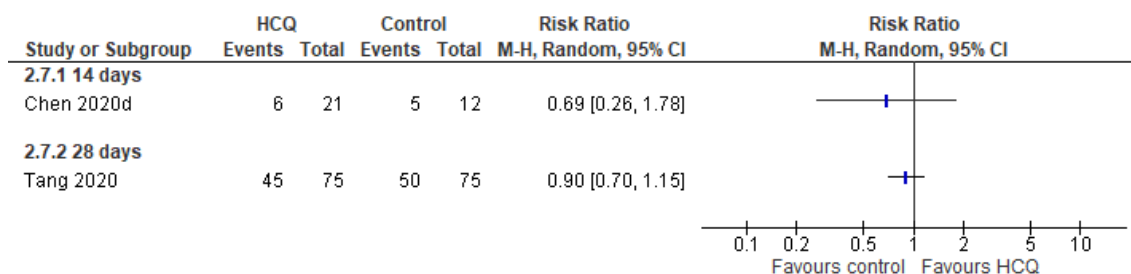
Figura 13. Comparação: Hidroxicloroquina/cloroquina + terapia de suporte *versus* placebo/nenhuma intervenção + terapia de suporte. Desfecho: Eventos adversos cardíacos graves.



(3) Quadro clínico

- Proporção de pacientes com melhora clínica

Dois ECRs [Chen 2020b; Tang 2020] relataram a proporção de pacientes com melhora clínica. Não foram identificadas diferenças entre os grupos em 14 dias (RR 0,69; IC95% 0,26 a 1,78; um ECR; 33 participantes) e em 28 dias (RR 0,90; IC95% 0,70 a 1,15; um ECR; 150 participantes).



- Escala ordinal de estado clínico

Um ECR [Cavalcanti 2020] relatou este desfecho utilizando uma escala ordinal (0 a 7, valores maiores indicando pior estado clínico). Em 15 dias, a mediana da pontuação foi igual no grupo HCQ e no

grupo controle (mediana = 1; IIQ 1-2 pontos). Os autores relataram a análise como a chance proporcional de melhora, não identificando diferença entre os grupos (OR 0,96; IC95% 0,64 a 1,43; um ECR; 448 participantes). Em 7 dias, foi utilizada uma escala de 0 a 6, com valores maiores indicando pior estado clínico. O resultado também não foi significativo (HCQ mediana = 2 IIQ 1-2; Controle mediana = 1 IIQ 1-2,5; OR 0,84; IC95% 0,58 a 1,22; um ECR; 446 participantes).

- Tempo até melhora clínica

Três ECRs [Chen 2020b; Chen 2020c; Tang 2020] avaliaram este desfecho de diferentes formas e estimaram o tamanho do efeito a partir de diferentes medidas de tendência central, de dispersão ou de precisão. Deste modo, os resultados não puderam ser combinados e serão apresentados narrativamente.

- Chen 2020b identificou menor intervalo de tempo até a melhora da febre ($p = 0,0008$) e da tosse ($p = 0,0016$) com o uso de hidroxicloroquina [Chen 2020b].
- Chen 2020c identificou menor intervalo até melhora clínica no grupo hidroxicloroquina (mediana de 6; IIQ 3 a 8 dias com hidroxicloroquina versus mediana de 7,50; IIQ 5,0 a 16,25 com terapia de suporte) ($p=0,049$).
- Tang 2020 não identificou diferença entre os grupos quanto ao tempo para atingir a melhora clínica (mediana 19 dias com hidroxicloroquina versus 21 dias com terapia de suporte; HR: 1,01; IC9%: 0,59 a 1,74; $p = 0,97$).

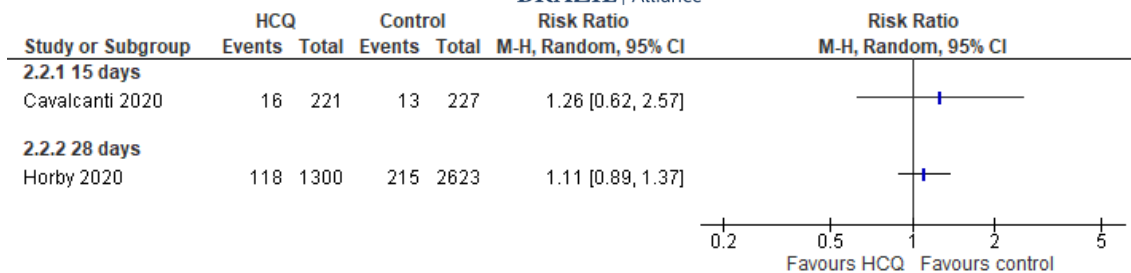
(4) Necessidade de internação em UTI

Nenhum dos sete ECRs avaliou este desfecho.

(5) Necessidade de ventilação mecânica.

Não foi observada diferença entre os grupos de comparação quanto à necessidade de ventilação mecânica após 15 dias (RR 1,26; IC 95% 0,62 a 2,57; um ECR; 448 participantes) [Cavalcanti 2020] e 28 dias [RR 1,11; IC 95% 0,89 a 1,37; um ECR; 3.923 participantes] [Horby 2020] (**Figura 14**).

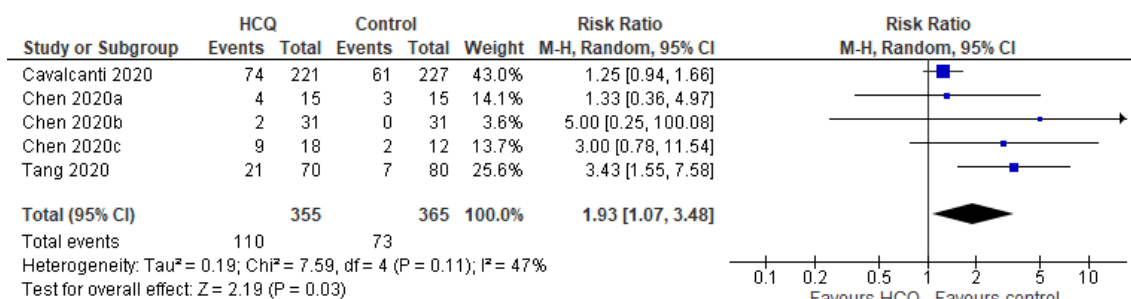
Figura 14. Comparação: Hidroxicloroquina/cloroquina + terapia de suporte versus placebo/nenhuma intervenção + terapia de suporte. Desfecho: Necessidade de ventilação mecânica.



(6) Eventos adversos gerais

Foi observado maior risco de qualquer evento adverso com o uso da hidroxiclороquina (RR 1,93; IC95% 1,07 a 3,48; 5 ECRs; 720 participantes; $I^2 = 0\%$) (Figura 15).

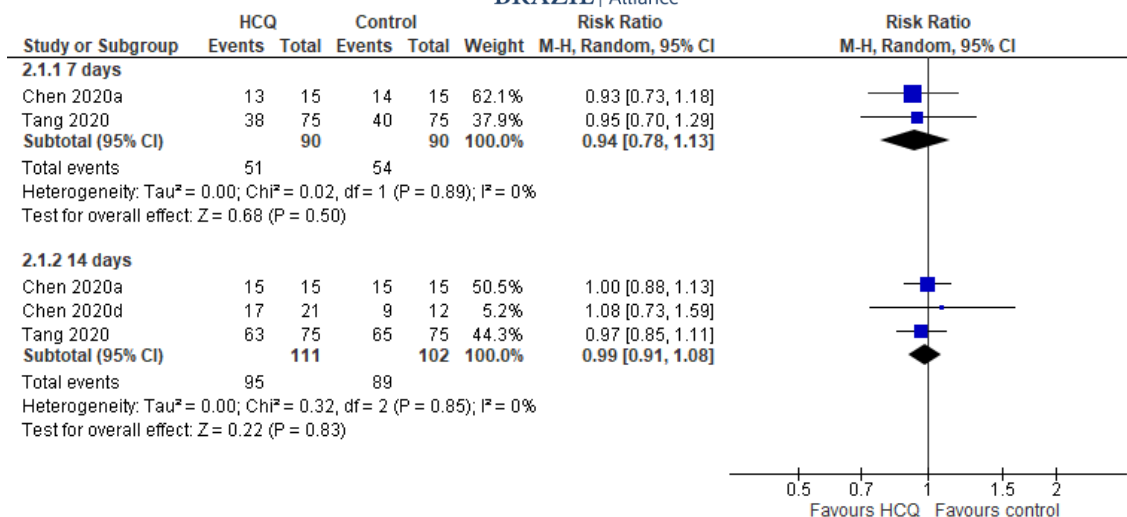
Figura 15. Forest plot da comparação: Hidroxiclороquina/clороquina + terapia de suporte *versus* placebo/nenhuma intervenção + terapia de suporte. Desfecho: Eventos adversos gerais (como definido pelos autores do estudo).



(7) Exames laboratoriais

- **Negativação da carga viral (PCR):** três estudos avaliaram a taxa de negativação viral [Chen 2020a, Chen 2020d; Tang 2020]. Foi possível fazer síntese quantitativa dos três estudos randomizados [Chen 2020a; Tang 2020] que avaliaram a negativação da carga viral por PCR. Não foi observada diferença entre os grupos de comparação após sete dias (RR 0,94; IC 95% 0,78 a 1,13; dois ECRs, 180 participantes; $I^2 = 0\%$) e após 14 dias (RR 0,99; IC 95% 0,91 a 1,08; três ECRs, 213 participantes; $I^2 = 0\%$) (Figura 16).

Figura 16. Comparação: Hidroxiclороquina/clороquina + terapia de suporte *versus* placebo/nenhuma intervenção + terapia de suporte. Desfecho: Negativação da carga viral.



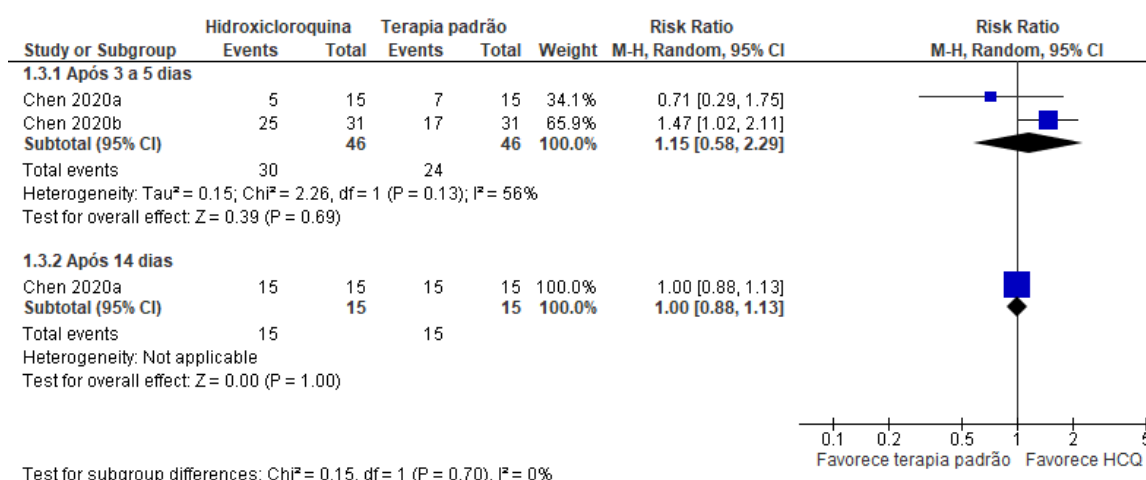
- **Tempo até a negatificação da carga viral:** quatro ECRs [Chen 2020a; Chen 2020c; Chen 2020d; Tang 2020] avaliaram este desfecho e estimaram o tamanho do efeito a partir de diferentes medidas de tendência central, de dispersão ou de precisão. Deste modo, os resultados não puderam ser combinados e serão apresentados narrativamente.
 - Chen 2020a (mediana, IIQ): não foi observada diferença entre os grupos. Mediana de 4 dias (1- 9) com hidroxicloroquina *versus* 2 dias (1 a 4) com terapia de suporte ($p > 0,05$).
 - Chen 2020c (mediana, IIQ): foi observado menor tempo até a negatificação da carga viral com o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina. Mediana de 2 dias (2,0 a 3,5) com hidroxicloroquina e 2,5 (2 a 3,8) com cloroquina *versus* 7 dias (3 a 10) com terapia de suporte ($p = 0,010$ e $0,006$, respectivamente).
 - Chen 2020d (média, IC 95%): não foi observada diferença entre os grupos. Média de 5 dias (1 a 9) com hidroxicloroquina *versus* 10 dias (2 a 12) com a terapia de suporte ($p = 0,40$).
 - Tang 2020 - não foi identificada diferença entre os grupos (HR: 0,846; IC 95%: 0,58 a 1,23; $p = 0,341$)

(8) Exames de imagem

Três ensaios clínicos randomizados avaliaram a taxa de melhora do aspecto radiológico [Chen 2020a; Chen 2020b; Chen 2020c]. Não foi observada diferença entre os grupos comparados na melhora do aspecto radiológico após 3 a 5 dias (RR: 1,15; IC95%: 0,58 a 2,29; 2 estudos; 92 participantes; $I^2 = 56\%$) e após 14 dias (RR: 1,00; IC95%: 0,88 a 1,13; 1 estudo; 30 participantes)

(Figura 17). O estudo de Chen 2020c utilizou um escore tomográfico de 0 a 7 e observou os seguintes resultados (mediana, IIQ) após sete dias: 0 (0 a 2,0) no grupo hidroxicloroquina *versus* 2,50 (1,50 a 5,25) no grupo terapia de suporte.

Figura 17. Forest plot da comparação: Hidroxicloroquina/cloroquina + terapia de suporte *versus* placebo/nenhuma intervenção + terapia de suporte. Desfecho: Taxa de melhora no aspecto radiológico.



(8) Qualidade de vida

Nenhum ensaio clínico randomizado incluído avaliou este desfecho.

Estudos excluídos

O Anexo 4 apresenta o estudo incluído e a razão para exclusão.

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” ou “baixa” para a maioria dos desfechos avaliados. A redução da certeza ocorreu principalmente ao alto risco de viés dos estudos que contribuíram para as análises e à imprecisão. As tabelas com o resumo dos achados, a certeza da evidência e as justificativas da avaliação estão apresentadas no Anexo 6.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática identificou 11 ECRs que avaliaram o uso de hidroxicloroquina/cloroquina para Covid-19 nas seguintes situações: (a) como profilaxia pós-exposição ao SARS-Cov-2 (3.135 participantes) [Boulware 2020; Mitja 2020b]; (b) como tratamento de pacientes não hospitalizados (776 participantes) [Mitja 2020a; Skipper 2020] e (c) como tratamento de pacientes hospitalizados (5.725 participantes) [Cavalcanti 2020; Chen 2020a; Chen 2020b; Chen 2020c; Chen 2020d; Horby 2020; Tang 2020].

Os estudos incluídos compararam hidroxicloroquina (um ECR também usou cloroquina, Chen 2020c) associada a terapia de suporte /cuidado usual *versus* terapia de suporte/cuidados usual isolados. No momento da elaboração desta revisão, entre os 11 ECRs incluídos, cinco estavam disponíveis apenas em versões *preprint* (publicação não consolidada em revista científica, sem revisão por pares e sem revisão editorial completa) [Chen 2020c, Chen 2020c, Chen 2020d; Horby 2020; Mitjà 2020b]. Apresentamos a seguir os principais achados desta revisão sistemática.

Hidroxicloroquina/cloroquina como profilaxia pós-exposição ao SARS-Cov-2:

- Não foi identificado benefício da hidroxicloroquina para os desfechos mortalidade, incidência de Covid-19, melhora clínica, taxa de hospitalização e risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa).
- Foi observado um risco quatro vezes maior de qualquer evento adverso com o uso de hidroxicloroquina (evidência de certeza muito baixa).

Hidroxicloroquina/cloroquina como tratamento de pacientes não hospitalizados:

- Não foi identificado benefício da hidroxicloroquina para os desfechos mortalidade, taxa de hospitalização, necessidade de ventilação mecânica, risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa) e melhora clínica (evidência de certeza baixa).
- Foi observado um risco duas vezes maior de qualquer evento adverso com o uso de hidroxicloroquina (evidência de certeza moderada).

Hidroxicloroquina/cloroquina como tratamento de pacientes hospitalizados:

- Não foi identificado benefício da hidroxicloroquina para os desfechos mortalidade (evidência de alta qualidade), necessidade de ventilação mecânica (evidência de

qualidade baixa), melhora clínica e risco de eventos adversos graves (evidência de certeza muito baixa).

- Foi observado um risco duas vezes maior de qualquer evento adverso com o uso de hidroxicloroquina (evidência de certeza baixa).

Exceto para o resultado do desfecho mortalidade em pacientes hospitalizados, a certeza das evidências encontradas nesta revisão foi moderada a muito baixa (maioria). A redução da certeza ocorreu devido a limitações na qualidade metodológica dos ECRs (incluindo ausência de mascaramento em nove dos 11 ECR) e/ou à imprecisão em torno das estimativas de efeito.

Dentro deste contexto, é importante pontuar que existem atualmente 59 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 não foi completamente adotado por todos os ECRs identificados nesta revisão.

O uso de intervenções para profilaxia ou tratamento da Covid-19, assim como para qualquer outra doença, deve ser pautado na existência de benefícios e na segurança (redução de mortalidade, e complicações respiratórias etc.) observados por meio de bons estudos clínicos, preferencialmente ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos. 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.

Recentemente, a Agência Americana *Food and Drug Administration* revogou a autorização de uso emergencial para a cloroquina/hidroxicloroquina, devido ao fato de estudos preliminares nos EUA mostrarem que esses fármacos não seriam capazes de conduzir a melhora clínica em Covid-19 [FDA 2020]. Ademais, a Organização Mundial da Saúde descontinuou o braço de avaliação da hidroxicloroquina dentro do ensaio clínico randomizado SOLIDARITY, atendendo a recomendação do comitê de monitoramento independente deste estudo [OMS 2020].

Os achados desta revisão sistemática não apoiam o uso de hidroxicloroquina/cloroquina associada a terapia de suporte/cuidado usual como opção preventiva ou terapêutica, considerando a ausência de benefício clínico e o aumento do risco de eventos adversos. Quanto ao uso terapêutico, os achados são válidos tanto para quadros leves (hospitalizados ou não) quanto para quadros graves.

CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática rápida incluiu 11 ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos da hidroxicloroquina/cloroquina como opção profilática ou terapêutica para Covid-19. De acordo com estes estudos, as evidências atuais não apoiam o uso destas intervenções para prevenir ou tratar casos leves ou graves de Covid-19.

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 Netw Open.* 2020 Apr 24;3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.

Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, *et al.* A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2016638. doi:10.1056/NEJMoa2016638.

Catalogue of Bias Collaboration. Catalogue Of Bias. [Internet]. Catalogue Of Bias. 2019. Disponível em: <https://catalogofbias.org/biases/attrition-bias/> [Acessado em 15 de maio de 2020].

Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, *et al.* Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. [published online ahead of print, 2020 Jul 23]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2019014. doi: 10.1056/NEJMoa2019014.

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].

Chen L, Zhang ZY, Fu JG, *et al.* Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study. Disponível em

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.19.20136093>. [Acessado em 24 de julho de 2020]. [Chen 2020c].

Chen CP, Lin YC, Chen C, *et al.* A Multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Disponível em <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.08.20148841>. [Acessado em 24 de julho de 2020]. [Chen 2020d].

Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>. [Acessado em 12 de agosto de 2020]. [FDA 2020]

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*.2008;336:924.

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

Horby P, Mafham M, Linsell L, *et al.* Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020.07.15.20151852; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):e1–e34.

Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, *et al.* Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1009. doi:10.1093/cid/ciaa1009. [Mitjà 2020a]

Mitjà O, Ubals M, Corbacho-Monné M. Cluster-Randomized Trial of hydroxychloroquine as Prevention of Covid-19 Transmission and Disease. *medRxiv* 2020.07.20.20157651; doi: doi.org/10.1101/2020.07.20.20157651. [Mitjà 2020b]

Organização Mundial da Saúde. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>. [Acessado em 12 de agosto de 2020]. [OMS 2020]

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

Pacheco RL, Latorraca CDOC, Martimbianco ALC, *et al.* Translation of Oxford's CEbm catalogue of bias into Portuguese: contributing to the dissemination of conscientious thinking on health research. *BMJ Evidence-Based Medicine* Published Online First: 26 March 2020. doi: 10.1136/bmjebm-2019-111329. Disponível em: <https://ebm.bmj.com/content/early/2020/03/25/bmjebm-2019-111329.info>. [Acessado em 19 de maio de 2020]

Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, *et al.* Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19: A randomized trial [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. *Ann Intern Med*. 2020;10.7326/M20-4207. doi:10.7326/M20-4207.

Tang W, Cao Z, Han M, *et al.* Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomized controlled trial. *BMJ* 2020;369:m1849.

ANEXO 1

Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas (23 de julho de 2020)

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees</p> <p>#2 "Covid-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Antimalarials] explode all trees</p> <p>#7 (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (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-quinoliny)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric OR Plaquenil</p> <p>#8 #4 OR #5 OR #6 OR #7</p> <p>#9 #3 AND #8</p>	203
Embase	<p>#1 'coronavirinae' OR 'coronavirinae'/exp OR coronavirinae OR 'corona virus'/exp OR 'corona virus' OR 'coronavirus'/exp OR coronavirus OR 'covid-19' OR covid OR 'sars-cov-2' OR coronaviruses</p>	41

	<p>OR deltacoronavirus OR deltacoronaviruses OR 'munia coronavirus hku13' OR 'coronavirus hku15' OR 'coronavirus, rabbit' OR 'rabbit coronavirus' OR 'coronaviruses, rabbit' OR 'rabbit coronaviruses' OR 'bulbul coronavirus hku11' OR 'thrush coronavirus hku12'</p> <p>#2 'hydroxychloroquine' OR 'hydroxychloroquine'/exp OR hydroxychloroquine OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline'/exp OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline' OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline diphosphate'/exp OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline diphosphate' OR 'chloroquinol'/exp OR chloroquinol OR 'ercoquin'/exp OR ercoquin OR 'hydrochloroquine'/exp OR hydrochloroquine OR 'hydrochloroquine'/exp OR hydrochloroquine OR 'oxychloroquine'/exp OR oxychloroquine OR 'quensyl'/exp OR quensyl OR 'sn 8137'/exp OR 'sn 8137' OR oxychlorochin OR hydroxychlorochin OR plaquenil OR 'hydroxychloroquine sulfate' OR 'hydroxychloroquine sulfate (1:1) salt' OR hidroxicloroquina OR hydroxychloroquinum OR oxichlorochine OR oxichloroquine OR 'chloroquine' OR 'chloroquine'/exp OR chloroquine OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin diphosphate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chloroquinoline' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline diphosphate' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline' OR 'a-cq' OR amokin OR amokine OR anoclor OR aralan OR aralen OR 'aralen hydrochloride' OR 'aralen phosphate' OR aralene OR arechin OR arechine OR arequine OR arthrochin OR arthrochine OR arthroquine OR artrichin OR artrichine OR artriquine OR avloclor OR avoclor OR bemaphata OR bemaphate OR bemasulph OR bipiquin OR cadiquin OR chemochin OR chemochine OR chingamine OR chingaminum OR chloraquine OR chlorochin OR chlorochine OR chlorofoz OR chloroquin OR 'chloroquin phosphate' OR 'chloroquine diphosphate' OR 'chloroquine disulfate' OR 'chloroquine disulphate' OR 'chloroquine hydrochloride' OR 'chloroquine phosphate' OR 'chloroquine streuli' OR 'chloroquine sulfate' OR 'chloroquine sulphate' OR chloroquinesulphate OR 'chloroquini diphosphas' OR 'chloroquinum diphosphoricum' OR chlorquin OR chlorquine OR choloquine OR 'choroquine sulfate' OR 'choroquine sulphate' OR cidanchin OR 'clo-kit junior' OR clorichina OR clorichine OR cloriquine OR clorochina OR delagil OR delagyl OR dichinalex OR diclokin OR diquinalex OR diroquine OR emquin OR genocin OR gontochin OR gontochine OR gontoquine OR heliopar OR imagon OR iroquine OR klorokin OR klorokine OR klorokinfosfat OR lagaquin OR malaquin OR malarex OR malarivon OR malaviron OR maliaquine OR maquine OR mesylith OR mexaquin OR mirquin OR nivachine OR nivaquin OR nivaquine OR 'nivaquine (b)' OR 'nivaquine b' OR 'nivaquine dp' OR 'nivaquine forte' OR 'p roquine'</p>	
--	---	--

	<p>OR quinachlor OR quingamine OR repal OR resochen OR resocheme OR resochein OR 'resochein junior' OR resochina OR resochine OR resochinon OR resoquina OR resoquine OR reumachlor OR roquine OR 'rp 3377' OR rp3377 OR sanoquin OR sanoquine OR silbesan OR siragan OR sirajan OR 'sn 7618' OR sn7618 OR solprina OR solprine OR tresochin OR tresochine OR tresoquine OR trochin OR trochine OR troquine OR 'w 7618' OR w7618 OR 'win 244' OR win244 OR 'antimalarial agent'/exp OR 'antimalarial agent' OR 'anti malaria drug'/exp OR 'anti malaria drug' OR 'antimalaria agent'/exp OR 'antimalaria agent' OR 'antimalaria drug'/exp OR 'antimalaria drug' OR 'antimalaria drug, synthetic'/exp OR 'antimalaria drug, synthetic' OR 'antimalarial'/exp OR antimalarial OR 'antimalarial drug'/exp OR 'antimalarial drug' OR 'antimalarials'/exp OR antimalarials OR 'antipaludean agent'/exp OR 'antipaludean agent' OR 'antiplasmodic agent'/exp OR 'antiplasmodic agent' OR 'synthetic antimalaria agent'/exp OR 'synthetic antimalaria agent'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p> <p>#5 'clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled' NEXT/1 trial* OR rct OR 'randomly allocated' OR 'allocated randomly' OR 'random allocation' OR allocated NEAR/2 random OR single NEXT/1 blind* OR double NEXT/1 blind* OR (treble OR triple) NEAR/1 blind* OR placebo*</p> <p>#6 #4 AND #5</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>	85

	#3 #1 AND #2 #4 in [Lilacs]	
MEDLINE (via PubMed)	#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" #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 #3 #1 AND #2 #4 (((("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms]) OR "clinical trial"[Publication Type]) OR "random*"[Title/Abstract]) OR "random allocation"[MeSH Terms]) OR "therapeutic use"[MeSH Subheading] #5 #3 AND #4	473
Medrxiv	Hydroxychloroquine OR Chloroquine OR Plaquenil OR Hydroxychlorochin OR Chloroquin	534
Opengrey	#1 "Covid-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)	76
Total	-----	1.412

* Estas buscas foram conduzidas em 24 de abril de 2020.

ANEXO 2. Características e detalhes metodológicos dos ensaios clínicos incluídos

Estudo	Boulware 2020	Cavalcanti 2020 (Coalizão I)	Chen 2020a	Chen 2020b	Chen 2020c	Chen 2020d	Horby 2020 (Recovery trial)	Mitjà 2020a	Mitjà 2020b	Skipper 2020	Tang 2020
Status	Publicado	Publicado	Publicado	<i>Preprint</i>	<i>Preprint</i>	<i>Preprint</i>	<i>Preprint</i>	Publicado	<i>Preprint</i>	Publicado	Publicado
Financiamento	University of Minnesota e outros.	Coalizão Covid-19 Brazil, EMS Pharma.	Shanghai Public Health Clinical Center.	Epidemiological Study of Covid-19 Pneumonia to Science and Technology Department of Hubei Province.	Medical and Health Key project of Xiamen, Xiamen Science and Technology Bureau.	Hospital and Social Welfare Organizations Administration Commission, 400 Ministry of Health and Welfare.	UK Research and Innovation/National Institute for Health Research (NIHR), Oxford Biomedical Research Centre, Bill and Melinda Gates Foundation, e outros	JoEmCorono campaign, Laboratorios Rubió, Gebro Pharma, Zurich Seguros, SYNLAB, Generalitat de Catalunya.	JoEmCorono campaign, Laboratorios Rubió, Gebro Pharma, Zurich Seguros, SYNLAB, Generalitat de Catalunya.	Private donors.	Instituições de financiamento do governo e institutos chineses.
Desenho	Ensaio clínico randomizado duplo-cego (NCT04308668)	Ensaio clínico randomizado aberto (NCT04322123)	Ensaio clínico randomizado aberto (NCT04261517)	Ensaio clínico randomizado aberto (ChiCTR2000029559)	Ensaio clínico randomizado aberto (ChiCTR2000030054)	Ensaio clínico randomizado aberto (NCT04384380)	Ensaio clínico randomizado aberto (NCT04381936)	Ensaio clínico randomizado aberto (NCT04304053)	Ensaio clínico randomizado cluster, aberto (NCT04304053)	Ensaio clínico randomizado duplo-cego (NCT04308668)	Ensaio clínico randomizado aberto (ChiCTR2000029868)
Objetivo	Profilaxia pós-exposição	Terapia	Terapia	Terapia	Terapia	Terapia	Terapia	Terapia	Profilaxia pós-exposição	Terapia	Terapia
Tamanho amostral	821 randomizados e 719 analisados	667 randomizados e 504 analisados	30 randomizados e analisados	62 randomizados e analisados	67 randomizados e analisados	33 randomizados e analisados	4.716 randomizados	293 analisados	2.525 randomizados e 2497 analisados.	491 randomizados e 423 analisados	150 randomizados e analisados
Crítérios inclusão	Sem diagnóstico de Covid-19. Risco moderado de	Hospitalizados com diagnóstico documentado ou provável de Covid-19	Hospitalizados com diagnóstico documentado de Covid-19	Hospitalizados com diagnóstico documentado de Covid-19	Hospitalizados com diagnóstico documentado de Covid-19	Hospitalizados com diagnóstico documentado de Covid-19	Hospitalizados com diagnóstico documentado ou provável de Covid-19	Não hospitalizados com diagnóstico documentado	Sem diagnóstico de Covid-19.	Não hospitalizados com diagnóstico documentado ou	Hospitalizados com diagnóstico documentado de Covid-19

	exposição a Covid-19 ≥ 18 anos de idade	≥ 18 anos de idade	≥ 18 anos de idade TC de tórax com pneumonia Relação SatO ₂ /SPO ₂ > 93% ou relação PaO ₂ /FIO ₂ > 300 mmHg ar ambiente (doença leve)	Diagnóstico tomográfico de pneumonia ≥ 18 anos de idade	18-75 anos de idade Quadro leve a moderado	20-79 anos de idade Quadro leve ou moderado	≥ 18 anos de idade	o de Covid-19 ≥ 18 anos de idade Sintomas leves ≤ 5 dias de início dos sintomas	Risco de exposição a Covid-19 ≥ 18 anos de idade	provável de Covid-19 ≥ 18 anos de idade ≤ 4 dias de início dos sintomas e/ou exposição de alto risco a covid-19	≥ 18 anos de idade
Intervenção	HCQ dose inicial de 800mg + 600mg após 6-8 horas + 600mg/dia por 4 dias (total de 5 dias) (n = 414)	HCQ 400mg/dia + terapia de suporte 7 dias HCQ 400mg/dia 7 dias + azitromicina 500mg/dia 5 dias + terapia de suporte	HCQ 400mg/dia + terapia de suporte 5 dias (n = 15)	HCQ 400mg/dia + terapia de suporte 5 dias (n = 31)	HCQ 200 mg/dia 10 dias + terapia de suporte (n = 28) CQ 1000mg /dia 1 dia + 500mg 9 dias + terapia de suporte (n = 25)	HCQ 800mg/dia 1 dia + 400 mg/dia 6 dias + terapia de suporte (n = 21)	HCQ dose inicial de 800 mg + 800 mg após 6 horas + 800 mg/dia por 9 dias + terapia de suporte (n = 1.561)	HCQ 800mg/dia 1 dia + 400 mg/dia 6 dias + terapia de suporte (n = 136)	HCQ 800mg 1 dia + 400mg 6 dias (n = 1.116)	HCQ dose inicial de 800 mg + 600 mg após 6 horas + 600mg/dia por 4 dias + terapia de suporte (n = 244)	HCQ 200 mg/dia 3 dias + 800mg/dia 2 a 3 semanas + terapia de suporte (n = 75)
Comparador	Placebo no mesmo esquema de administração (n = 407)	Terapia de suporte	Terapia de suporte (n = 15)	Terapia de suporte (n = 31)	Terapia de suporte (n = 14)	Terapia de suporte (incluindo antibióticos) (n = 12)	Terapia de suporte (n = 3.155)	Terapia de suporte (n = 157)	Cuidado padrão (n = 1.198)	Placebo (ácido fólico/400mcg) mesmo esquema de administração	Terapia de suporte (n = 75)
Diagnóstico de Covid após 14 dias	Por PCR ou quadro clínico: HCQ: 11,8% (49/414) Placebo: 14,3% (58/407) (p = 0.35) Por PCR:	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	PCR + sintomático: HCQ: 5,7% (64/1.116) Cuidado usual: 6,2% (74/1.198)	Não avaliado	Não avaliado

	HCQ: 2,7% (11/414) Placebo: 2,2% (9/407) (p = 0.82)										
Negativação da carga viral (% de participantes com exame de PCR negativo)	Não avaliado	Não avaliado	Após 7 dias (swab de orofaringe): HCQ: 86,7% (13/15) Terapia de suporte: 93,3% (14/15) (p > 0.05) Após 14 dias todos os 30 pacientes apresentaram o exame negativo	Não relatado	Não relatado	Após 14 dias: (swab orofaringe) HQ: 81% (17/21) Terapia de suporte: 75% (9/12) (p = 0,36).	Não avaliado	Não relatado	Não avaliado	Não avaliado	Após 28 dias (swab de orofaringe ou no escarro): HCQ: 85,4% Terapia de suporte: 81,3% (p = 0,341) Após 4, 7,10, 14 e 21 dias: não houve diferença significativa entre os grupos.
Tempo até a negativação da carga viral (PCR, em dias)	Não avaliado	Não avaliado	HCQ: mediana 4 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 9) Terapia de suporte: mediana 2 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 4).	Não relatado	Mediana (IIQ) HCQ: 2,0 (2,0-3,5) CQ: 2,5 (2,0-3,8) Terapia de suporte: 7,0 (3,0-10) p=0,006 para CQ x terapia de suporte e p=0,010 para	Mediana, IC 95% HCQ: mediana 5 dias IC95%:1-9) Terapia de suporte: mediana 10 dias (IC95% 2-12) (p = 0,40)	Não avaliado	Não relatado	Não avaliado	Não avaliado	HCQ: mediana 8 dias Terapia de suporte: mediana 7 dias (hazard ratio: 0,846, IC 95%: 0,58 a 1,23; p = 0,341).

					HCQ versus terapia suporte						
Redução da carga viral a partir da linha de base (Log10 copies/mL), média (erro padrão)	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não relatado	Não avaliado	Não avaliado	Após 7 dias, <i>swab</i> de nasofaringe: HCQ: -3,37 (0,18) Terapia de suporte: -3,44 (0,19) DM: 0,07 (IC95% -0,44 a 0,29)	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Quadro clínico	<p>Escala de sintomas (0 a 10, quanto maior, mais sintomático) aos 14 dias: mediana (IIQ): HCQ: 2,8 (1,6 - 5,0)</p> <p>Placebo: 2,7 (1,4 - 4,8) (p = 0,34).</p>	<p><i>Status</i> clínico (escala ordinal 0-7) aos 15 dias HCQ = controle = mediana 1; IIQ 1-2</p> <p><i>Status</i> clínico (escala ordinal 0-6) aos 7 dias HCQ: mediana 2 (IIQ 1-2; controle: mediana 1. IIQ 1-2,5).</p>	Não avaliado	<p>Tempo até melhora da febre (dias): HCQ: média 2,2 (DP 0,4) Terapia de suporte: média 3,2 (DP 1,3) (p = 0,0008)</p> <p>Tempo para melhora da tosse (dias): HCQ: média 2 (DP 0,2)</p> <p>Terapia de suporte: mé</p>	<p>Tempo até recuperação clínica: HCQ mediana 6 (IIQ 3 a 8 dias) terapia de suporte: mediana 7,50 (IIQ 5,0 a 16,25) menor com HCQ (p=0.049)</p> <p>CQ versus terapia de suporte: sem diferença (p = 0,019)</p>	<p>% de pacientes com recuperação clínica aos 14 dias: HCQ: 28,6% (6/21)</p> <p>Terapia de suporte: 41,7% (5/12) (p = 0,51)</p>	Não avaliado	<p>Tempo até recuperação clínica (mediana, IIQ): HCQ: 12 (6–21) Terapia de suporte: 10 dias (4–18) (p = 0,38)</p>	<p>% de pacientes com sintomas aos 5 dias HCQ: 54% (109/203) Placebo: 56% (108/194)</p> <p>Aos 14 dias: HCQ: 24% (49/201)</p> <p>Placebo: 30% (59/194) (p = 0,21)</p>	<p>Tempo até melhora dos sintomas (dias): HCQ: mediana 19</p> <p>terapia de suporte: mediana 21 (p = 0,96)</p> <p>Proporção de pacientes com melhora clínica no dia 28: HCQ: 45/75 59,9% (IC 95%: 45 a 75,3)</p>	

				dia 3,1 (DP 1,5) (p = 0,0016)						Redução na pontuação média da escala de sintomas (0 a 10, quanto maior, mais sintomático, aos 14 dias HCQ: -2,60 Placebo:-2,3 DM: -0,27; IC95% -0,61 a 0,07; p = 0,117)	Terapia de suporte: 50/75 66,6% (IC 95%: 39,5 a 90,9).
Necessidade de ventilação mecânica	Não avaliado	Aos 15 dias: HCQ: 7.2% (16/221) Placebo: 5.7% (13/227)	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	HCQ: 9,1% (118/1300) Terapia de suporte: 8,2% (215/2623) (RR 1,11; IC95% (0,89 to 1,37))	Não houve necessidade de ventilação mecânica em nenhum dos grupos.	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Progressão radiológica	Não avaliado	Não avaliado	Melhora após 3 dias: HCQ: 33% (5/15) Terapia de suporte: 46,7% (7/15) Melhora após 14 dias: HCQ: 100% terapia de suporte: 100%	Melhora após 5 dias: HCQ: 80,6% (25/31) Terapia de suporte: 54,8% (17/31) (p = 0,0476)	Escore tomográfico aos 7 dias, mediana (IIQ): HCQ: 0.00 (0-2,00) CQ: 2,00 (0-2,00) Terapia de suporte: 2.50 (1,50-5,25) (p = 0,013)	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado

Necessidade de hospitalização	Aos 14 dias: HCQ: 0,2% (1/414) Placebo: 0,2% (1/407) (p =0,99)	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	HCQ: 5,9% (8/136) Terapia de suporte: 7,1% (11/157)	HCQ:11/1.197 Cuidado usual: 12/1.300	HCQ: 1,7% (4/231) Placebo: 4,2% (10/234)	Não avaliado
Eventos adversos (% de participantes que apresentaram eventos)	Qualquer evento adverso HCQ: 40,1% (140/349) Placebo: 16,8% (59/351) (p<0.001) Interrupção do tratamento por eventos adversos: HCQ:17/414 Placebo: 8/407	Qualquer evento adverso HCQ: 33,5% (74/221) Controle: 26.9% (61/227) Eventos adversos graves HCQ: 1,4% (3/221) Controle: 1,3% (3/227)	Qualquer evento adverso HCQ: 4 eventos Terapia de suporte: 3 eventos	Qualquer evento adverso HCQ: 2 eventos Terapia de suporte: 0	Qualquer evento adverso HCQ: 50% (9/18) CQ: 44,4% (8/18) Terapia de suporte: 16,6% (2/12)	Qualquer evento adverso: relatado de modo incompleto Eventos adversos graves: não houve eventos graves em nenhum dos grupos.	Taquicardia supraventricular HCQ: 6,9% (48/698) Terapia de suporte: 5,9% (80/1357) Taquicardia ventricular ou fibrilação HCQ: 0,9% (6/698) Terapia de suporte: 0,7% (9/1357) Bloqueio atrioventricular com necessidade de intervenção: HCQ: 0,1% (1/698) Terapia de suporte: 0,1% (1/1357)	Qualquer evento adverso HCQ: 72% (121,7%) (16/184) Eventos adversos graves HCQ: 4,8% (8/169) Terapia de suporte: 6,6% (12/184)	Qualquer evento adverso: HCQ:51,6% (671/1.197) Cuidado usual: 5,9% (77/1.300) Eventos adversos graves: HCQ:14/1.197 Cuidado usual: 17/1.300	Qualquer evento adverso HCQ: 43% (92/212) Placebo: 22% (46/211) Sintomas gastrointestinais Náuseas/desconforto gástrico HCQ: 31% (66/212) Dor abdominal/diarreia/vômito HCQ: 24% (50/212)	Qualquer evento adverso HCQ: 30% (21/70) Terapia de suporte: 9% (7/80) Evento adversos mais frequentes (diarreia) HCQ: 10% Terapia de suporte: 0% Eventos adversos graves: HCQ: 2,6% (2/75) Terapia de suporte: 0%
Mortalidade	Não houve nenhuma morte em nenhum dos grupos em 14	Aos 15 dias: HCQ+AZT 1.4% (3/217) HCQ:	Não houve nenhuma morte em nenhum dos grupos em 14	Embora não haja um relato claro, aparentemente não	Não houve nenhuma morte em nenhum dos grupos em 28	Não houve nenhuma morte em nenhum dos grupos em 14	Aos 28 dias: HCQ: 26,7% (418/156)	Não houve nenhuma morte em nenhum dos grupos.	HCQ: 5/1.197 Cuidado usual: 8/1.300	HCQ: (1/231) Placebo: (1/234)	Embora não haja um relato claro, aparentemente não

	dias de seguimento.	3.2% (7/221) Terapia de suporte: 2.6% (6/227)	dias de seguimento.	ocorreu nenhuma morte durante o seguimento	dias de seguimento.	dias de seguimento.	Terapia de suporte: 25 % (788/3155) (RR .09; IC 95% 0,96 a 1,23; p = 0,18)				ocorreu nenhuma morte durante o seguimento.
CQ: cloroquina; HCQ: hidroxicloroquina; IC95%: intervalo de confiança de 95%; IIQ: intervalo interquartil; SatO ₂ : SPO ₂ ; relação PaO ₂ /FIO ₂											

ANEXO 3 Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos, utilizando a tabela

de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019]

Domínio/E estudo	Boulware 2020	Cavalcanti 2020	Chen 2020a	Chen 2020b	Chen 2020c	Chen 2020d	Horby 2020	Mitja 2020a	Mitja 2020b	Skipper 2020	Tang 2020
Geração da sequência de alocação	BAIXO <i>'Randomization occurred at research pharmacies in Minneapolis and Montreal. The trial statisticians generated a permuted-block randomization sequence using variably sized blocks of 2, 4, or 8, with stratification according to country.'</i>	BAIXO <i>'Randomization was performed centrally by means of an electronic case-report form system (RedCap)'</i> Os autores relatam o método de randomização e ele parece adequado.	INCERTO Não relatado	BAIXO <i>'Randomization was performed through a computer-generated list stratified by site.'</i> Os autores relatam o método de randomização e ele parece adequado.	BAIXO <i>'Eligible patients were randomized at a 2:2:1 ratio to one of three treatment groups using a computer-generated randomization number. '</i> Os autores relatam o método de randomização e ele parece adequado.	BAIXO <i>'Eligible subjects were randomly assigned by an interactive web response system in a 2:1 ratio'.</i> Os autores relatam o método de randomização e ele parece adequado.	BAIXO <i>'...using web-based simple (unstratified) randomization with allocation concealment.'</i> Os autores relatam o método de randomização e ele parece adequado.	BAIXO <i>'Participants were randomized (1:1) using a computer-generated random-number list'</i> Os autores relatam o método de randomização e ele parece adequado.	BAIXO <i>'Randomization was performed remotely by a member of the study team not involved in participant enrollment.'</i> Os autores relatam o método de randomização e ele parece adequado.	BAIXO <i>'Sequential randomization occurred at research pharmacies...The trial statistician generated a permuted block randomization sequence using differently sized blocks in a 1:1 allocation, stratified by country.'</i> Os autores relatam o método de randomização e ele parece adequado.	BAIXO <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>

	<p><i>A re search pharmacist sequentially assigned participants’.</i></p> <p>Os autores relatam o método de randomização e ele parece adequado.</p>									parece adequado.	Os autores relatam o método de randomização e ele parece adequado.
Sigilo de alocação	<p>BAIXO</p> <p><i>‘The assignments were concealed from investigators and participants; only pharmacies had access to the randomization sequence.’</i></p> <p>Os autores relatam o</p>	<p>BAIXO</p> <p><i>‘The study treatment was revealed to investigators only after patients were registered in the RedCap, ensuring proper concealment of the allocation sequence.’</i></p>	<p>INCERTO</p> <p>Não relatado</p>	<p>INCERTO</p> <p><i>‘Treatments were assigned after confirming the correctness of the admission criteria. Neither the research performers nor the patients were aware of the treatment</i></p>	<p>INCERTO</p> <p>Não relatado</p>	<p>INCERTO</p> <p>Não relatado</p>	<p>BAIXO</p> <p><i>‘...using web-based simple (unstratified) randomization with allocation concealment.’</i></p> <p>Os autores relatam o método para manter o sigilo e ele parece adequado.</p>	<p>INCERTO</p> <p>Não relatado</p>	<p>INCERTO</p> <p>Não relatado</p>	<p>BAIXO</p> <p><i>‘The research pharmacies held this list, and statisticians verified that the randomization sequence was followed.’</i></p>	<p>INCERTO</p> <p><i>‘The statistician performed the randomization; equal numbers of cards with each group assignment number randomly generated by computer were placed in sequentially</i></p>

	método para manter o sigilo e ele parece adequado.	Os autores relatam o método para manter o sigilo e ele parece adequado.		<p><i>assignment s.'</i></p> <p>O método utilizado para manter o sigilo de alocação dos participantes não está claro.</p>							<p><i>numbered envelopes that were opened as the patients were enrolled.'</i></p> <p>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 e, o início do tratamento e a abertura dos envelopes.</p>
Mascaramento de	BAIXO <i>'Placebo</i>	ALTO Estudo	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO	BAIXO	ALTO

participant es/ equipe	<i>folate tablets, which were similar in appearance to the hydroxychloroquine tablets, were prescribed as an identical regimen for the control group'.</i>	aberto	Estudo aberto	<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> Apesar de o protocolo citar que haveria um grupo placebo, não houve menção de métodos para manter o	Estudo aberto	Estudo aberto	<i>'Participant s and local study staff were not blinded to 119 the allocated treatment.'</i> Estudo aberto	<i>'Masking was not possible because a placebo could not be prepared due to the emergency nature of the trial'</i>	Estudo aberto	<i>'Allocation assignment was concealed from investigators and participants because the study medicine and placebo were similar in appearance : Both were white oblong tablets dispensed in opaque bottles'</i>	<i>'Neither patients, nor investigators, nor statisticians were masked to treatment assignment .'</i> Estudo aberto
------------------------------	--	--------	------------------	---	------------------	------------------	---	--	------------------	---	---

				<p>mascareme nto no relato do estudo. A descrição do grupo controle inclui apenas o tratamento padrão. Este estudo possui alta probabilida de de ser aberto. Foi realizado contato com os autores do estudo para mais detalhes, mas ainda não houve resposta.</p>							
<p>Mascareme nto do avaliador dos desfechos</p>	<p>BAIXO</p> <p><i>'Four infectious disease physicians who were unaware of the trial- group</i></p>	<p>ALTO</p> <p><i>'All the trial outcomes were assessed by the site investigato rs, who were aware</i></p>	<p>ALTO</p> <p>Estudo aberto</p>	<p>ALTO</p> <p>Estudo aberto</p>	<p>ALTO</p> <p>Estudo aberto</p>	<p>ALTO</p> <p>Estudo aberto</p>	<p>ALTO</p> <p>Estudo aberto</p>	<p>ALTO</p> <p><i>'Laboratory technicians were unaware of participant s' treatment allocation'</i></p>	<p>ALTO</p> <p>Estudo aberto</p>	<p>BAIXO</p> <p><i>'We collected self- reported survey data using the Research Electronic</i></p>	<p>ALTO</p> <p><i>'Neither patients, nor investigato rs, nor statistician s were</i></p>

	<i>assignments reviewed symptomatic participants to generate a consensus with respect to whether their condition met the case definition.'</i>	<i>of the trial-group assignments'</i>						Não foi usado placebo e é provável que os avaliadores dos demais desfechos soubessem a alocação dos participantes.		<i>Data Capture (REDCap) system'</i> Os desfechos relatados foram avaliados remotamente pelos próprios pacientes, que eram mascarados.	<i>masked to treatment assignment.'</i> Estudo aberto
Dados incompletos dos desfechos	BAIXO <i>'Of the 821 participants who underwent randomization, 96 did not complete the day 14 follow-up survey, of whom 8 formally withdrew from the trial (4 in</i>	BAIXO <i>'Two patients were excluded after randomization (1 withdrew consent after randomization and 1 had been enrolled twice).'</i>	BAIXO Um participante do grupo intervenção saiu do estudo devido à piora do quadro clínico. Baixa taxa de perdas. Análise foi por intenção	BAIXO <i>'62 patients were identified as having Covid-19 and enrolled in this study, none quit'</i> Não houve perdas.	ALTO Houve perdas substanciais desbalanceadas entre os grupos HCQ (10/28) e terapia de suporte (2/14), conforme descrito no fluxograma apresentad	BAIXO Não houve perdas	BAIXO <i>'The few patients (2.1%) who had not been followed for 28 days by the time of the data cut (22 June 2020) were either censored on 22 June 2020 or, if they had</i>	ALTO Alta taxa de exclusão de participantes: 14,6% com hidroxiclороquina (27/184) e 17,7% (136/169) com terapia de suporte	BAIXO Baixa taxa de exclusão de participantes: 8,9% com hidroxiclороquina (109/1225) e 7,8% (102/1300) com terapia de suporte	ALTO <i>'We enrolled 491 participants from the United States and Canada, of whom 423 completed at least 1 follow-up survey with symptom data (to</i>	BAIXO <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</i>

	<p><i>each group).</i>'</p> <p>Baixa taxa de perdas. Análise foi por intenção por tratar.</p>		por tratar.		o na figura 1 do estudo.		<p><i>already been discharged alive, were right-censored for mortality at day 29 (that is, in the absence of any information to the contrary they were assumed to have survived 28 days).</i>'</p> <p>Baixa taxa de perdas. Análise foi por intenção por tratar.</p>			<p><i>contribute data to the primary end point).</i>'</p> <p>Houve perdas substanciais no estudo >10%.</p>	<p><i>refuse to be administrated HCQ.</i>'</p>
Relato seletivo dos desfechos	BAIXO	ALTO	BAIXO	ALTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	ALTO	ALTO	ALTO	ALTO
	Os desfechos planejados no protocolo foram	Houve alteração do desfecho primário após o	O registro do clinicaltrials.gov (NCT04261517) foi	Os desfechos relatados na publicação (incluindo o	Os desfechos planejados no protocolo foram	Os desfechos planejados no protocolo foram	Os desfechos planejados no protocolo foram	Houve alterações substanciais nos desfechos planejados	Houve alterações substanciais nos desfechos planejados	Houve alteração do desfecho planejado após o	Os desfechos relatados na publicação (incluindo

	relatados na publicação	início de recrutamento de pacientes.	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	<i>timepoint</i> de avaliação) não foram planejados no protocolo registrado. O único desfecho planejado (PCR) não foi relatado (ChiCTR200029559).	relatados na publicação	relatados na publicação	relatados na publicação	após o início do recrutamento dos participantes (NCT04304053).	após o início do recrutamento dos participantes (NCT04304053).	início de recrutamento de pacientes.	o <i>timepoint</i> de avaliação) não foram descritos em detalhes no protocolo registrado. O único desfecho planejado foi 'viral nucleic acid test' (ChiCTR200029868).
--	-------------------------	--------------------------------------	---	---	-------------------------	-------------------------	-------------------------	--	--	--------------------------------------	---

			foram pré-planejados e relatados na publicação.								
Outras fontes de viés	BAIXO Não foi identificada nenhuma outra fonte aparente de viés	BAIXO Não foi identificada nenhuma outra fonte aparente de viés	BAIXO Não foi identificada nenhuma outra fonte aparente de viés	BAIXO Não foi identificada nenhuma outra fonte aparente de viés.	BAIXO Não foi identificada nenhuma outra fonte aparente de viés	BAIXO Não foi identificada nenhuma outra fonte aparente de viés	BAIXO Os desfechos planejados no protocolo foram relatados na publicação.	INCERTO <i>'Initially, the protocol included the use of HCQ and cobicistat-boosted darunavir (DRVc) combined treatment, but it was adapted to HCQ alone after the recommendation of the pharmaceutical company not to use DRVc...'</i> A intervenção foi modificada um mês após o	INCERTO <i>'Initially, the protocol included the use of HCQ and cobicistat-boosted darunavir (DRVc) combined treatment, but it was adapted to HCQ alone after the recommendation of the pharmaceutical company not to use DRVc...'</i> A intervenção foi modificada um mês após o	BAIXO Não foi identificada nenhuma outra fonte aparente de viés	INCERTO O estudo foi interrompido precocemente

								<p>início do recrutamento. Não está claro quantos participantes receberam hidroxiclороquina+ darunavir/cobicistate</p>	<p>início do recrutamento. Não está claro quantos participantes receberam hidroxiclороquina+ darunavir/cobicistate</p>		
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ANEXO 4

Estudos excluídos e razões para exclusão.

Estudo	Razões	Comentários
Borba 2020	<p><i>Excluído</i></p> <p>Os dois braços do estudo receberam hidroxiclороquina (alta dose e baixa dose), o que não permitiu avaliar o efeito da hidroxiclороquina em comparação com placebo ou tratamento padrão.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Desenho: ensaio clínico randomizado. ● Comparação: hidroxiclороquina 600mg/2x dia versus 450mg/2x dia por 10 dias. ● Todos os participantes também receberam azitromicina e ceftriaxona. ● 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).

ANEXO 5

Hidroxicloroquina/ cloroquina + cuidado usual versus cuidado usual para profilaxia pós-exposição a Covid-19

Paciente ou população: Expostos a Covid-19 **Cenário:** comunidade **Intervenção:** Hidroxicloroquina/ cloroquina + terapia de suporte **Comparador:** Cuidado usual

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com cuidado usual	Risco com HCQ/CQ				
Mortalidade	-	-	RR: 0,68 IC95%: 0,22 a 2,07	3.318 (2 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	-
Eventos adversos graves	-	-	RR: 0,89 IC 95%: 0,44 a 1,81	2.497 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	-
Quadro clínico	-	-	-	2.497 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Não foi observada diferença entre os grupos de comparação quanto à mediana (intervalo interquartil, IIQ) da pontuação de uma escala de sintomas (0 a 10; quanto maior, mais sintomático) após 14 dias: 2,8 (1,6 - 5,0) com hidroxicloroquina versus 2,7 (1,4 - 4,8) com placebo (p = 0,34) [Mitjà 2020b].
Incidência de Covid-19	-	-	RR: 0,96 IC 95%: 0,71 a 1,30	3.135 (2 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	-
Necessidade de hospitalização	-	-	RR: 0,99 IC95%: 0,46 a 2,17	3.135 (2 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	-
Eventos adversos gerais	-	-	RR: 4,76 IC95%: 1,19 a 19,10	242 (3 ECR)	⊕○○○ BAIXA ^a	Para o domínio ' inconsistência', a certeza da evidência não foi rebaixada pois a causa da heterogeneidade entre os estudos é provavelmente metodológica (mascaramento) e os dois estudos individualmente mostraram aumento clinicamente significativo do risco de eventos adversos.

* 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%).
HCQ/CQ: hidroxicloroquina/cloroquina IC: Intervalo de confiança ECR: ensaio clínico randomizado

Hidroxicloroquina/ cloroquina + cuidado usual *versus* cuidado usual para profilaxia pós-exposição a Covid-19

Paciente ou população: Expostos a Covid-19 **Cenário:** comunidade **Intervenção:** Hidroxicloroquina/ cloroquina + terapia de suporte **Comparador:** Cuidado usual

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com cuidado usual	Risco com HCQ/CQ				

Explicações para redução da certeza das evidências

a. Risco de viés dos estudos. Redução de dois níveis (-2)

b. Imprecisão (pequeno tamanho amostral e/ou baixo número de eventos e/ou amplo intervalo de confiança). Redução de dois níveis (-2)

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

Hidroxicloroquina/ cloroquina + terapia de suporte *versus* terapia de suporte para o tratamento de pacientes ambulatoriais com Covid-19

Paciente ou população: Covid-19 Cenário: ambulatorial Intervenção: Hidroxicloroquina/ cloroquina + terapia de suporte Comparador: Terapia de suporte

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com terapia de suporte	Risco com HCQ/CQ				
Mortalidade	-	-	RR: 1,01 IC95%: 0,06 a 16,10	766 (2 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	-
Eventos adversos graves	-	-	RR: 0,73 IC 95% 0,30 a 1,73	253 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	-
Quadro clínico (persistência dos sintomas após 14 dias)	-	-	RR 0,80 IC 95% 0,58 a 1,11	395 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{c,d}	
Necessidade de hospitalização após 14 dias	-	-	RR: 0,41 IC 95%: 0,13 a 1,27	465 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{b,c}	
Necessidade de hospitalização após 28 dias	-	-	RR: 0,84 IC 95%: 0,35 a 2,03	293 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	
Necessidade de ventilação mecânica	-	-	-	293 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	Nenhum participante apresentou este evento [Mitjá 2020a]-
Eventos adversos gerais em 14 dias	-	-	RR: 1,99 IC95%: 1,48 a 2,68	423 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^c	
Eventos adversos gerais em 28 dias	-	-	RR: 8,23 IC95%: 5,11 a 13,28	353 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^a	

* 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%).
HCQ/CQ: hidroxicloroquina/cloroquina IC: Intervalo de confiança ECR: ensaio clínico randomizado

Hidroxicloroquina/ cloroquina + terapia de suporte *versus* terapia de suporte para o tratamento de pacientes ambulatoriais com Covid-19

Paciente ou população: Covid-19 **Cenário:** ambulatorial **Intervenção:** Hidroxicloroquina/ cloroquina + terapia de suporte **Comparador:** Terapia de suporte

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com terapia de suporte	Risco com HCQ/CQ				

Explicações para redução da certeza das evidências

- a. Risco de viés dos estudos. Redução de dois níveis (-2)
- b. Imprecisão (pequeno tamanho amostral e/ou baixo número de eventos e/ou amplo intervalo de confiança). Redução de dois níveis (-2)
- c. Risco de viés dos estudos. Redução de um nível (-1)
- d. Imprecisão (pequeno tamanho amostral e/ou baixo número de eventos e/ou amplo intervalo de confiança). Redução de um nível (-1)

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

Hidroxicloroquina/ cloroquina + terapia de suporte *versus* terapia de suporte para pacientes hospitalizados com Covid-19

Paciente ou população: Covid-19 Cenário: hospitalar Intervenção: Hidroxicloroquina/ cloroquina + terapia de suporte Comparador: Terapia de suporte

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com terapia de suporte	Risco com HCQ/CQ				
Mortalidade aos 15 dias	-	-	RR: 1,16 IC95%: 0,45 a 2,94	448 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^b	5 ECR não observaram mortes entre os participantes (Chen 2020a; Chen 2020b; Chen 2020c; Chen 2020d; Tang 200)
Mortalidade aos 28 dias	-	-	RR: 1,07 IC95%: 0,97 a 1,19	4.716 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	-
Eventos adversos graves	-	-	RR: 1,45 IC95%: 0,35 a 5,91	631 (3 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	-
Quadro clínico (melhora clínica após 14 dias)	-	-	RR: 0,69 IC 95% 0,26 a 1,78	33 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	-
Quadro clínico (melhora clínica após 28 dias)	-	-	RR: 0,90 IC 95% 0,70 a 1,15	150 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	-
Necessidade de ventilação mecânica, 15 dias	-	-	RR: 1,26 IC 95% 0,62 a 2,57	448 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{b,c}	-
Necessidade de ventilação mecânica, 28 dias	-	-	RR: 1,11 IC 95% 0,89 a 1,37	3.923 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^{c,d}	-
Eventos adversos gerais	-	-	RR: 1,93 IC95%: 1,07 a 3,48	720 (5 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^a	-

* 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%).
HCQ/CQ: hidroxicloroquina/cloroquina IC: Intervalo de confiança ECR: ensaio clínico randomizado

Hidroxicloroquina/ cloroquina + terapia de suporte *versus* terapia de suporte para pacientes hospitalizados com Covid-19

Paciente ou população: Covid-19 **Cenário:** hospitalar **Intervenção:** Hidroxicloroquina/ cloroquina + terapia de suporte **Comparador:** Terapia de suporte

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com terapia de suporte	Risco com HCQ/CQ				

Explicações para redução da certeza das evidências

- a. Risco de viés dos estudos. Redução de dois níveis (-2)
- b. Imprecisão (pequeno tamanho amostral e/ou baixo número de eventos e/ou amplo intervalo de confiança). Redução de dois níveis (-2)
- c. Risco de viés dos estudos. Redução de um nível (-1)
- d. Imprecisão (pequeno tamanho amostral e/ou baixo número de eventos e/ou amplo intervalo de confiança). Redução de um nível (-1)

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