

HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA PARA Covid-19.

Revisão sistemática rápida – atualização 21/05/2020.

Esta revisão rápida (rapid review methodology) foi produzida no Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL) com colaboração com a Disciplina de Economia e Gestão em Saúde (DEGS), Unifesp.

Autores:

Rafael Leite Pacheco, pesquisador do DEGS, Unifesp.

Daniela Vianna Pachito, pesquisadora do NATS-HSL

Ângela Maria Bagattini, pesquisadora do NATS-HSL

Rachel Riera, coordenadora do NATS-HSL

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

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

Acessado em: [inserir dia, mês, ano]

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

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

São Paulo, 21 de maio de 2020.

RESUMO

Contexto: Com base em resultados de estudos preliminares, o uso *off-label* de hidroxiclороquina para Covid-19 tem sido observado na prática. **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da hidroxiclороquina e da cloroquina para Covid-19. **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*) com busca conduzida em 14 de maio. **Resultados:** Após o processo de seleção, 119 estudos foram incluídos: três ensaios clínicos randomizados abertos, um ensaio clínico não randomizado, um coorte prospectivo, cinco coortes históricas e 109 estudos clínicos comparativos em andamento. Os dez estudos com dados publicados compararam hidroxiclороquina ou cloroquina com a terapia padrão em 4.483 adultos hospitalizados com Covid-19. Os estudos possuem limitações metodológicas sérias quando avaliados pela Tabela de Risco de Viés da Cochrane e pela ROBINS-I, o que reduz de modo importante a confiança em seus resultados. Não foi identificado benefício da hidroxiclороquina na negatização da carga viral, na necessidade de ventilação mecânica e na melhora do aspecto radiológico. Foi identificado algum benefício da hidroxiclороquina na redução do tempo até a melhora da febre e da tosse, mas não na probabilidade e no tempo até a melhora clínica global. Os efeitos da hidroxiclороquina no tempo de hospitalização e na mortalidade foram divergentes entre os estudos e foi identificado maior risco de qualquer evento adverso com o uso da hidroxiclороquina. As limitações inerentes ao delineamento e a qualidade metodológica dos estudos reduzem muito a confiança em todos os resultados encontrados. **Conclusão:** Esta revisão sistemática rápida incluiu dez estudos clínicos com diferentes delineamentos que avaliaram os efeitos da hidroxiclороquina ou da cloroquina para adultos hospitalizados com Covid-19. Devido à confiança muito baixa no conjunto final das evidências, a eficácia e a segurança da hidroxiclороquina e da cloroquina em pacientes com Covid-19 ainda são incertas.

Palavras-chave: Covid-19; SARS-CoV-2; Coronavírus; Hidroxiclороquina; Cloroquina.

CONTEXTO

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

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

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

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

JUSTIFICATIVA

Com base em resultados de estudos preliminares, autoridades de saúde de diversos países têm recomendado o uso de hidroxiquina e cloroquina para o tratamento de Covid-19 com o objetivo de prevenir ou tratar a infecção respiratória aguda. O uso *off-label* da hidroxiquina para esta finalidade já está sendo disseminado globalmente.

Para informar cientificamente, e de modo imparcial, a tomada de decisão em saúde, foi desenvolvida uma revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*) para mapear e avaliar

criticamente as melhores evidências existentes sobre o uso de hidroxicloroquina e cloroquina para Covid-19.

OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso da hidroxicloroquina e da cloroquina para Covid-19.

Pergunta estruturada (acrônimo PICO):

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

- P (população): pessoas com suspeita (incluindo exposição) ou infecção confirmada por Covid-19.
- I (intervenção): hidroxicloroquina ou cloroquina.
- C (comparadores): medidas gerais de suporte, placebo, nenhuma intervenção ou qualquer outro tratamento ativo.
- O (*outcomes*, desfechos): desfechos de eficácia e segurança detalhados adiante.

REVISÃO RÁPIDA

Revisão rápida (*rapid review*) é um estudo secundário que sumariza as melhores evidências disponíveis, é preparado em tempo factível para atender a demandas específicas e segue a mesma metodologia sistematizada e reconhecida e revisões sistemáticas tradicionais [CADTH 2015; Higgins 2019].

Difere-se da revisão sistemática tradicional quanto ao tempo mais curto de execução, mas não quanto à transparência, qualidade e reprodutibilidade - sendo, portanto, indicada para oferecer respostas rápidas em contextos de urgência e/ou para enfrentar situações de epidemia.

Algumas experiências exitosas da Organização Mundial de Saúde têm confirmado o papel das revisões rápidas na tomada de decisão em saúde como ocorreu nos casos da gripe aviária e da epidemia de Ebola [Schünemann 2015].

Assim como as revisões sistemáticas tradicionais, as revisões rápidas identificam as melhores evidências científicas disponíveis sobre os efeitos de uma intervenção e apontam as áreas em que os estudos são insuficientes para responder de modo apropriado a uma questão clínica ou de política em saúde. Os dois tipos de revisão não devem fazer recomendações diretas para a prática, uma vez que para isso é fundamental considerar ainda elementos adicionais necessários

para a tomada de decisão, como o cenário, frequência da condição clínica, custos e impactos individuais, sociais e financeiros de sua implementação.

MÉTODOS

Desenho e local

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

Critérios para inclusão de estudos

(a) Tipos de participante

Pacientes (adultos e crianças) com diagnóstico confirmado ou provável (expostos ou contato de casos) de infecção por SARS-CoV-2.

(b) Tipo de intervenção

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

(c) Tipos de estudos

Tendo em conta o número limitado de estudos que possa ter sido publicado até o momento e que o objetivo desta revisão é mapear o conhecimento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, seguindo a hierarquia das evidências e considerando a qualidade metodológica dos estudos primários identificados: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos de coorte e estudos caso-controle. Estudos sem um grupo comparador não foram considerados.

Desfechos

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

Primários

- Mortalidade relacionada à infecção por Covid-19.
- Eventos adversos graves.

- Síndrome respiratória aguda por Covid-19.

Secundários

- Mortalidade geral (por todas as causas)
- Internação em unidade de terapia intensiva
- Eventos adversos não graves
- Qualidade de vida

Terciários:

- Desfechos laboratoriais ou de exames de imagem.

Busca por estudos

Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Elsevier);
- Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde – BVS)
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Foi realizada busca eletrônica na seguinte base de literatura cinzenta:

- Opengrey (<https://opengrey.eu>)

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de registros de ensaios clínicos:

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)
- International Clinical Trials Register Platform (ICTRP), World Health Organization (WHO), que inclui entre outros registros o Chinese Clinical Trial Registry (<http://www.chictr.org.cn>).

Foi realizada busca eletrônica na seguinte base de estudos ainda não publicados:

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

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **Anexo 1**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram atualizadas em 14 de maio de 2020, com exceção das bases WHO-ICTRP e Clinicaltrials.gov (busca por estudos em andamento atualizada em 24 de abril 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 ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como segue:

- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019]
- Ensaio clínico não randomizado ou *quasi*-randomizado: ROBINS-I [Stern 2016]
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I [Stern 2016].

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 5.3. (RevMan 5.3). Para estimar o tamanho do efeito de variáveis dicotômicas, contínuas ou do tipo 'tempo para o evento', foi utilizado o risco relativo (ou *odds ratio* para estudos retrospectivos), diferença de médias e

hazard ratio, respectivamente. Um intervalo de confiança de 95% foi considerado para todas as estimativas.

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

Para as conclusões sobre os efeitos da cloroquina ou hidroxicloroquina em cada desfecho, foram considerados, preferencialmente, os resultados dos ensaios clínicos randomizados. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, foram considerados outros estudos comparativos, como detalhado nos critérios de inclusão.

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

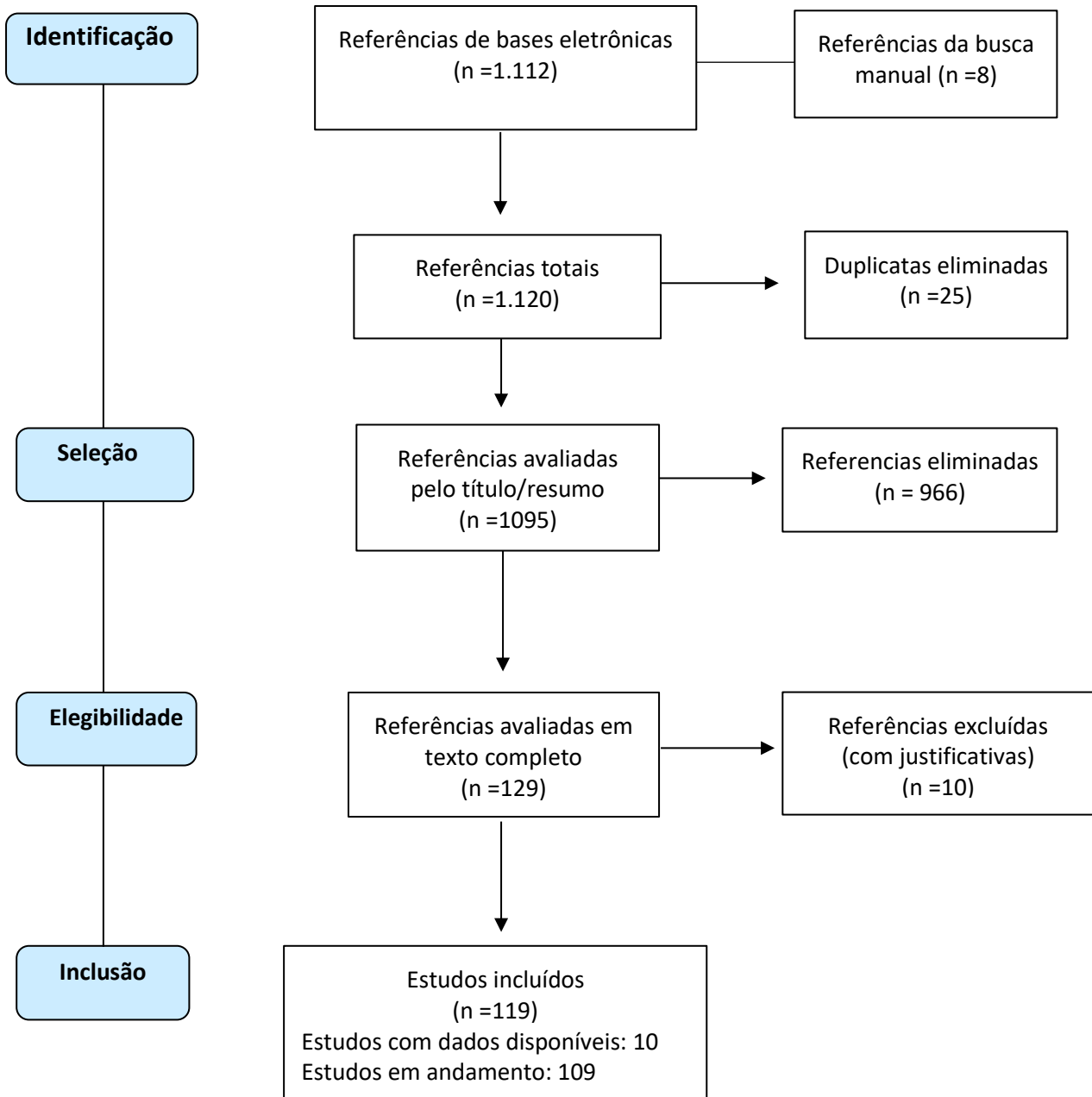
Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida foi utilizada a abordagem GRADE [Guyatt 2008] e construída uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos por meio da plataforma GRADEpro GDT.

RESULTADOS

Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 1.120 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 25 referências duplicadas (referências idênticas) e 966 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 129 referências pré-selecionadas, 119 estudos foram incluídos e dez foram excluídos [Barbosa 2020; Borba 2020, Chorin 2020; Esper 2020; Gautret 2020b, Mahevas 2020, Million 2020; Molina 2020; Singh 2020]. O fluxograma com o processo de seleção dos estudos está apresentado na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma com processo de seleção dos estudos



Estudos incluídos

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

- três ensaios clínicos randomizados [Chen 2020a; Chen 2020b; Tang 2020]. O estudo de Chen 2020a foi publicado no idioma Chinês e traduzido para o Inglês (ver seção agradecimentos). A versão traduzida foi utilizada para a realização das análises desta revisão;
- um ensaio clínico não randomizado [Gautret 2020a];
- um coorte prospectivo [Huang 2020];
- cinco coortes históricas [Geleris 2020, Magagnoli 2020, Mellet 2020, Rosenberg 2020, Yu 2020];
- 109 estudos clínicos em andamento.

Os dez estudos com dados disponíveis avaliaram 4.483 adultos hospitalizados e com diagnóstico confirmado de Covid-19 e consideraram os seguintes desfechos:

- Negativação de carga viral (% de participantes);
- Tempo para negativação da carga viral;
- Melhora clínica (tempo para melhora clínica, melhora da tosse e melhora da febre);
- Necessidade de ventilação mecânica;
- Progressão radiológica;
- Tempo de hospitalização;
- Eventos adversos;
- Mortalidade.

Os aspectos metodológicos e os detalhes dos principais achados destes estudos estão apresentados no **Anexo 2**. Os detalhes dos 109 estudos clínicos comparativos em andamento estão apresentados no **Anexo 3**.

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], bem como as justificativas para cada julgamento, está apresentado no **Quadro 1**. O risco de viés dos estudos comparativos não randomizados, utilizando a ferramenta ROBINS-I [Stern 2016], está sumarizado na **Figura 2** e os julgamentos estão detalhados no **Anexo 4**.

Quadro 1. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos, utilizando a tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019]

Domínio/Estudo	Chen 2020a	Chen 2020b	Tang 2020
Geração da sequência de alocação	Risco incerto Não relatado	Baixo risco <i>'Randomization was performed through a computer-generated list stratified by site.'</i> Os autores relatam o método de randomização e ele parece adequado.	Baixo risco <i>'The statistician performed the randomization; equal numbers of cards with each group assignment number randomly generated by computer were placed in sequentially numbered envelopes that were opened as the patients were enrolled.'</i> Os autores relatam o método de randomização e ele parece adequado.
Sigilo de alocação	Risco incerto Não relatado	Risco incerto <i>'Treatments were assigned after confirming the correctness of the admission criteria. Neither the research performers nor the patients were aware of the treatment assignments.'</i> O método utilizado para manter o sigilo de alocação dos participantes não está claro.	Risco incerto <i>'The statistician performed the randomization; equal numbers of cards with each group assignment number randomly generated by computer were placed in sequentially numbered envelopes that were opened as the patients were enrolled.'</i> O método utilizado para manter o sigilo de alocação dos participantes não está claro não está claro sobre a relação temporal entre a inclusão do participante, o início do tratamento e a abertura dos envelopes.
Mascaramento de participantes/	Alto risco Estudo aberto	Alto risco <i>'[...] all received the</i>	Alto risco <i>'Neither patients, nor</i>



equipe		<p><i>standard treatment (oxygen therapy, antiviral agents, antibacterial agents, and immunoglobulin, with or without corticosteroids) [...] patients in the control group with the standard treatment only.'</i></p> <p>Apesar de o protocolo citar que haveria um grupo placebo, não houve menção de métodos para manter o mascaramento no relato do estudo. A descrição do grupo controle inclui apenas o tratamento padrão. Este estudo possui alta probabilidade de ser aberto. Foi realizado contato com os autores do estudo para mais detalhes, mas ainda não houve resposta.</p>	<p><i>investigators, nor statisticians were masked to treatment assignment.'</i></p> <p>Estudo aberto</p>
Mascaramento do avaliador dos desfechos	<p>Risco incerto</p> <p>Não está claro se o avaliador dos desfechos foi mascarado.</p>	<p>Risco Incerto</p> <p>Idem domínio acima</p>	<p>Alto risco</p> <p><i>'Neither patients, nor investigators, nor statisticians were masked to treatment assignment.'</i></p> <p>Estudo aberto</p>
Dados incompleto dos desfechos	<p>Baixo risco</p> <p>Apenas um participante do grupo intervenção teve a hidroxicloroquina descontinuada devido à piora do quadro clínico. A análise realizada foi por intenção por tratar.</p>	<p>Baixo risco</p> <p><i>'62 patients were identified as having Covid-19 and enrolled in this study, none quit'</i></p> <p>Não houve perdas.</p>	<p>Baixo risco</p> <p><i>'Of the 75 patients assigned to receive SOC plus HCQ, 6 patients did not receive any dose of HCQ; of them, 3 patients withdrew consent and 3 patients refuse to be administrated HCQ.'</i></p>
Relato seletivo dos desfechos	<p>Baixo risco</p> <p>O registro do clinicaltrials.gov (NCT04261517) foi publicado no dia 07/02/2020 e o período de inclusão de</p>	<p>Alto risco</p> <p>Os desfechos relatados na publicação (incluindo o <i>timepoint</i> de avaliação) não foram planejados no protocolo registrado. O único desfecho planejado</p>	<p>Alto risco</p> <p>Os desfechos relatados na publicação (incluindo o <i>timepoint</i> de avaliação) não foram descritos em detalhes no protocolo registrado. O único</p>

	<p>participantes foi de 06/02 a 25/02. Apesar deste atraso de um dia no registro, pelo número de participantes e pela extensão de recrutamento considerou-se que o preenchimento do protocolo foi prospectivo. Deste modo, julgou-se que os desfechos primários foram pré-planejados e relatados na publicação.</p>	<p>(PCR) não foi relatado (ChiCTR2000029559).</p>	<p>desfecho planejado foi 'viral nucleic acid test' (ChiCTR2000029868).</p>
Outras fontes de vies	<p>Baixo risco</p> <p>Não foi identificada nenhuma outra fonte de viés aparente.</p>	<p>Baixo risco</p> <p>Não foi identificada nenhuma outra fonte de viés aparente.</p>	<p>Risco incerto</p> <p>O estudo foi interrompido precocemente</p>

Figura 2. Risco de viés dos estudos comparativos não randomizados, utilizando a ferramenta ROBINS-I [Stern 2016].

Domínios do risco de viés

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Gautret 2020a	X	!	+	X	X	-	X	!
Geleris 2020	-	-	-	!	+	-	!	!
Huang 2020	!	-	!	X	-	-	!	!
Magagnoli 2020	!	!	!	!	+	-	!	!
Rosenberg 2020	-	-	-	!	+	-	!	!
Mallat 2020	!	-	!	!	+	-	!	!
Yu 2020	-	!	!	!	+	-	!	!

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement

- ! Critical
- X Serious
- Moderate
- + Low

Resultados dos estudos

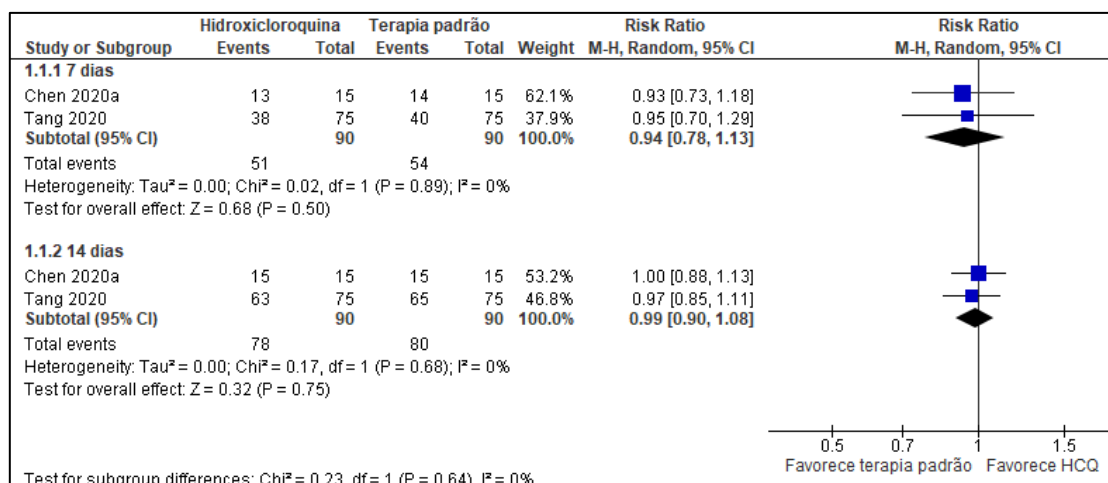
Os resultados dos estudos incluídos, e com dados disponíveis, estão apresentados com detalhes no **Anexo 2**.

(1) Negativação da carga viral (PCR)

Cinco estudos avaliaram a taxa de negativação viral: dois ensaios clínicos randomizados [Chen 2020a, Tang 2020] e três estudos comparativos não randomizados [Gautret 2020a, Huang 2020, Mallat 2020].

Foi possível fazer síntese quantitativa dos dois estudos randomizados [Chen 2020a; Tang 2020] que avaliaram a negativação da carga viral por PCR. A metanálise não encontrou diferença significativa entre o grupo hidroxicloroquina e o grupo que recebeu terapia padrão após sete dias (RR: 0,94; IC95%: 0,78 a 1,13; dois estudos, 180 participantes; $I^2= 0\%$) e após 14 dias (RR: 0,99; IC95%: 0,90 a 1,08; dois estudos, 180 participantes; $I^2= 0\%$) (**Figura 3**).

Figura 3. Metanálise para o desfecho: negativação da carga viral por PCR, considerando os ensaios clínicos randomizados.



Os três estudos comparativos não randomizados avaliaram a negativação da carga viral em diferentes momentos, não sendo possível sintetizar quantitativamente seus resultados: seis dias [Gautret 2020a], dez dias [Huang 2020] e 14 dias [Mallat 2020]. Os três estudos relataram taxa de negativação mais elevada no grupo cloroquina ou hidroxicloroquina quando comparadas com a terapia padrão.

(2) Tempo para negatificação da carga viral.

Quatro estudos avaliaram o tempo até a negatificação viral: dois ensaios clínicos randomizados: [Chen 2020a, Tang 2020] e dois estudos comparativos não randomizados [Huang 2020, Mallat 2020]. Não foi possível fazer sínteses quantitativas (metanálises) devido à (a) heterogeneidade clínica e metodológica dos estudos e (b) falta de dados numéricos exigidos para as análises.

Os ensaios clínicos não identificaram diferença entre hidroxicloroquina e a terapia padrão (HR: 0,846; IC 95%: 0,58 a 1,23; $p = 0,341$; dados do estudo de Tang 2020 com 150 participantes) [Chen 2020; Tang 2020]. Os estudos observacionais sugeriram um menor tempo até a negatificação viral com o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina [Huang 2020; Mallat 2020].

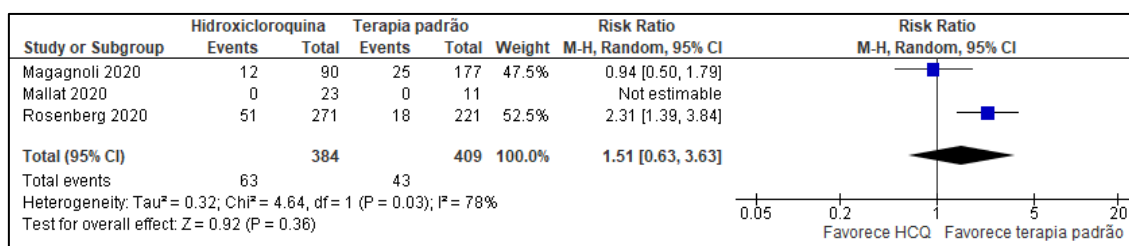
(3) Melhora clínica

Dois ensaios clínicos randomizados avaliaram este desfecho de diferentes formas e encontraram resultados divergentes [Chen 2020b; Tang 2020]. Um dos estudos identificou menor intervalo de tempo até a melhora da febre ($p = 0,0008$) e da tosse ($p = 0,0016$) com o uso da hidroxicloroquina [Chen 2020b]. O segundo estudo não identificou benefícios com o uso da hidroxicloroquina quanto à proporção de participantes com melhora clínica após 28 dias (RR: 0,90; IC 95%: 0,70 a 1,15) ou no tempo para atingir a melhora clínica (HR: 1,01; IC9%: 0,59 a 1,74; $p = 0,97$) [Tang 2020].

(4) Necessidade de ventilação mecânica

Três coortes retrospectivos avaliaram este desfecho [Magagnoli 2020; Mallat 2020; Rosenberg 2020]. A metanálise foi imprecisa, incluindo tanto estimativas de redução quanto de aumento do risco de ventilação mecânica com o uso de hidroxicloroquina (RR: 1,51; IC95%: 0,63 a 3,84; 3 estudos; 793 participantes; $I^2 = 78\%$) (**Figura 4**).

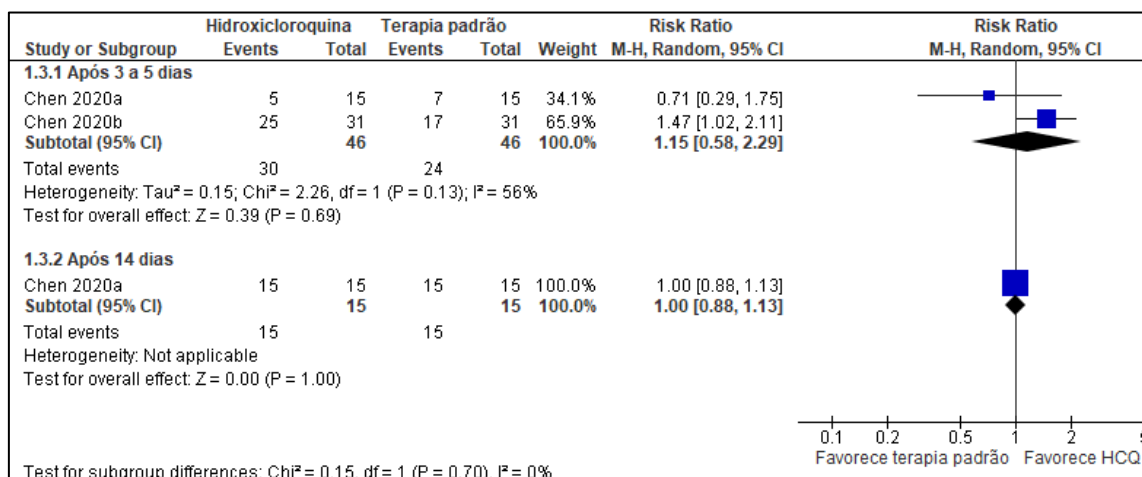
Figura 4. Metanálise para o desfecho: necessidade de ventilação mecânica considerando os coortes retrospectivos.



(5) Progressão radiológica

Dois ensaios clínicos randomizados avaliaram a taxa de melhora do aspecto radiológico [Chen 2020a; Chen 2020b]. A metanálise não identificou diferença entre hidroxicloroquina e terapia padrão após 3 a 5 dias (RR: 1,15; IC95%: 0,58 a 2,29; 2 estudos; 92 participantes; $I^2 = 56\%$) ou após 14 dias (RR: 1,00; IC95%: 0,88 a 1,13; 1 estudo; 30 participantes) (**Figura 5**).

Figura 5. Metanálise para o desfecho: melhora do aspecto radiológico, considerando os ensaios clínicos randomizados.



(6) Tempo de hospitalização

Quatro estudos observacionais avaliaram este desfecho [Huang 2020; Mallat 2020; Rosenberg 2020, Yu 2020] e apresentaram medianas e intervalos interquartil para as estimativas de tamanho de efeito (dados com distribuição não gaussiana). Deste modo, optou-se por não realizar uma metanálise considerando as incertezas associadas a validade deste tipo de síntese quantitativa para dados com distribuição não normal, e a falta de padronização de métodos validados para transformar as medidas apresentadas em médias e desvio-padrão.

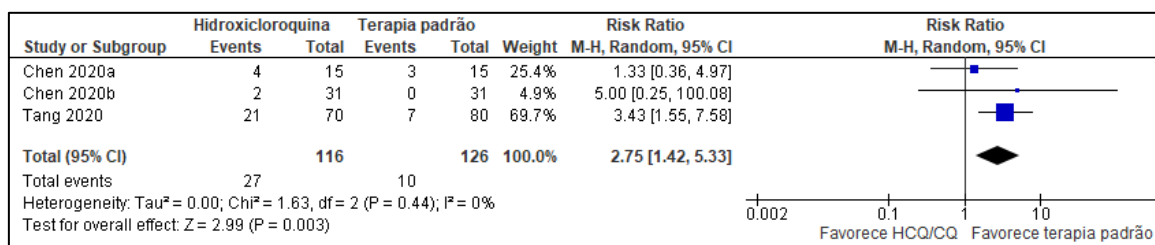
Os resultados dos quatro estudos foram inconsistentes quanto ao efeito da hidroxicloroquina ou cloroquina no tempo de internação: dois estudos sugeriram um benefício [Rosenberg 2020; Yu 2020] e dois não identificaram qualquer benefício quando comparadas a terapia padrão [Huang 2020; Mallat 2020] (**Anexo 2**).

(7) Eventos adversos

Cinco estudos avaliaram este desfecho: três ensaios clínicos randomizados [Chen 2020a; Chen 2020b; Tang 2020] e dois coortes [Huang 2020; Rosenberg 2020]. A metanálise dos estudos randomizados mostrou maior risco de qualquer evento adverso com o uso da hidroxicloroquina

quando comparado com a terapia padrão (RR: 2,75; IC95%: 1,42 a 5,33; 3 estudos; 242 participantes; $I^2 = 0\%$) (**Figura 6**).

Figura 6. Metanálise para o desfecho: frequência de participantes com eventos adversos, considerando os ensaios clínicos randomizados.



Quanto aos estudos coorte, um deles, com 415 participantes, não identificou diferença no risco de qualquer evento adverso entre os grupos cloroquina e terapia padrão (RR: 0,83; IC95%: 0,61 a 1,14) [Huang 2020].

Os resultados do segundo coorte [Rosenberg 2020], com 1.438 participantes, não identificou diferença na incidência de diarreia e hipoglicemia entre os grupos tratados. No entanto, em análises não ajustadas, mostrou que o uso de hidroxicloroquina se associou significativamente ao aumento do risco de:

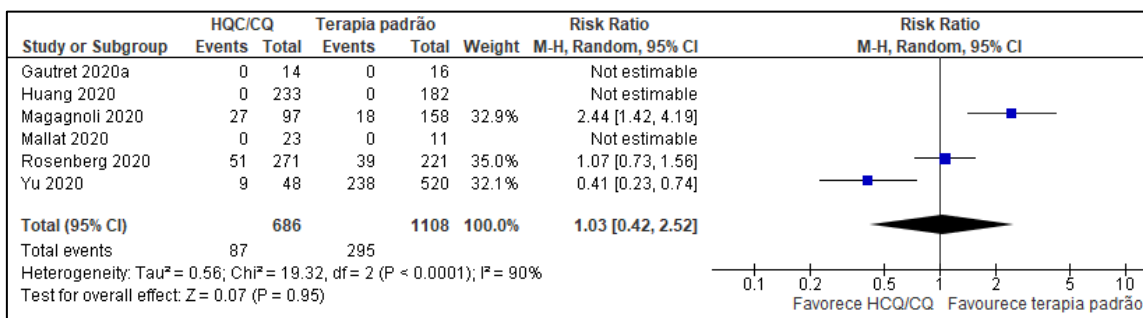
- Parada cardiorrespiratória (RR:2,01; IC95%: 1,13 a 3,57).
- Prolongamento do intervalo QT (RR:2,45; IC95%: 1,34 a 4,47).
- Alteração eletrocardiográfica (incluindo arritmia ou prolongamento do intervalo QT) (RR:1,95; IC95%: 1,33 a 2,85).

(8) Mortalidade

Os três ensaios clínicos randomizados, totalizando 242 participantes, não observaram mortes em nenhum dos grupos durante o período do estudo [Chen 2002a; Chen 2020b; Tang 2020].

A metanálise dos estudos observacionais mostrou inconsistência entre os resultados individuais destes estudos. Alguns estudos identificaram aumento do risco de mortalidade em pacientes expostos à cloroquina ou hidroxicloroquina em comparação com a terapia padrão, enquanto outros identificaram redução deste risco. A metanálise foi imprecisa e o intervalo de confiança da estimativa de efeito incluiu tanto aumento de risco quanto redução de risco de morte intra-hospitalar associado à exposição ao uso da cloroquina ou da hidroxicloroquina (RR: 1,03; IC95%: 0,42 a 2,52; 6 estudos, 1794 participantes; $I^2 = 90\%$) (**Figura 7**). A alta heterogeneidade estatística encontrada pode ser decorrente da heterogeneidade clínica e metodológica entre os estudos.

Figura 7. Metanálise para o desfecho: mortalidade considerando os estudos de coorte.



O estudo de Geleris 2020 não foi considerado na metanálise pois avaliou um desfecho composto que incluiu morte ou necessidade de intubação. A análise não ajustada mostrou um risco de maior de morte ou intubação com o uso da hidroxiclороquina (RR: 2,17; IC95%: 1,74 a 2,71). As análises ajustadas para fatores de confusão, e considerando o desfecho como uma variável do tipo ‘tempo para o evento’, não identificaram diferença no risco de morte entre os grupos (HR: 1,04; IC95%: 0,82 a 1,32 para a análise principal).

Estudos excluídos

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

Quadro 4. Estudos excluídos e razões para exclusão.

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



	<p>Os participantes receberam hidroxiclороquina associada a azitromicina, o que não permitiu avaliar o efeito isolado da hidroxiclороquina. Estudo observacional sem grupo controle.</p>	<ul style="list-style-type: none">Exposição: hidroxiclороquina 400mg 2x/dia no 1º dia e 200mg 2x/dia do 2º a o 5º dia + azitromicina 500mg/dia por 5 dias.
Barbosa 2020	<p><i>Excluído</i></p> <p>Este estudo foi identificado apenas como um PDF circulando em meios eletrônicos. Não foi identificado em bases de dados formais ou repositórios de estudos <i>preprint</i>.</p>	<p>A inclusão deste estudo será reavaliada na atualização desta revisão caso seja identificada sua publicação formal ou em bases de estudos <i>preprint</i>.</p>
Esper 2020	<p><i>Excluído</i></p> <p>Os participantes receberam hidroxiclороquina associada a azitromicina, o que não permitiu avaliar o efeito isolado da hidroxiclороquina</p>	<ul style="list-style-type: none">Desenho: ensaio clínico não-randomizado, aberto.Comparação: hidroxiclороquina 800mg no dia 1, seguida de 400mg/dia por seis dias + azitromicina 500mg/dia por 5 dias versus tratamento padrãoEste estudo considerou participantes com e sem diagnóstico confirmado de Covid-19.Estudo identificado em busca manual em mídias sociais, mas não foi identificada sua publicação em periódico indexado ou <i>pre-print</i>.Durante a atualização desta revisão, o estudo estava sendo questionado quanto a problemas éticos.
Gautret 2020b	<p><i>Excluído</i></p> <p>Estudo observacional sem grupo controle.</p>	-
Mahevas 2020	<p><i>Excluído</i></p> <p>Estudo observacional sem grupo controle.</p>	-
Million 2020	<p><i>Excluído</i></p> <p>Estudo observacional sem grupo controle.</p>	-

Molina 2020	<i>Excluído</i> Estudo observacional sem grupo controle.	-
Pierce-Williams 2020	<i>Excluído</i> Coorte retrospectivo. Não apresentou os resultados comparativos entre gestantes que usaram ou não usaram hidroxiclороquina.	-
Singh 2020	<i>Excluído</i> Autores não apresentaram dados separadamente do grupo que usou hidroxiclороquina isoladamente (sem associação com azitromicina)	Este estudo está disponível em base de estudos <i>preprint</i> . Sua inclusão será reavaliada na próxima atualização desta revisão caso a publicação formal disponibilize os dados separados para o grupo que usou hidroxiclороquina exclusivamente.

Avaliação da certeza da evidência

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

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática rápida identificou dez estudos clínicos comparativos, com dados disponíveis, sobre os efeitos clínicos da hidroxiclороquina ou cloroquina como opção terapêutica para adultos com Covid-19: três ensaios clínicos randomizados abertos [Chen 2020a; Chen 2020b; Tang 2020], um ensaio clínico não randomizado [Gautret 2020a], um coorte prospectivo [Huang 2020] e cinco coortes históricas [Geleris 2020, Huang 2020, Magagnoli 2020, Mallet 2020, Rosenberg 2020, Yu 202]. Quatro destes estudos estão disponíveis apenas em versões *preprint* e, portanto, não passaram por processo editorial que inclui a revisão por pares [Chen 2020b; Huang 2020; Magagnoli 2020; Mallet 2020].

Os estudos compararam o uso experimental ou a exposição à hidroxiclороquina (um estudo com cloroquina) com a terapia padrão isolada, que inclui cuidados gerais de suporte. No total, 4.483 adultos hospitalizados, com diagnóstico confirmado de Covid-19 e com quadros de gravidade variada (leve a crítico) foram avaliados quanto a desfechos clínicos, laboratoriais e de imagem, considerando eficácia e segurança dos medicamentos.

Considerando primeiramente os resultados dos ensaios clínicos randomizados (e na sua ausência, os demais estudos comparativos), apresentamos a seguir os principais achados desta revisão sistemática. As estimativas destes achados são de certeza muito baixa, o que não permite conclusões definitivas.

- (a) Não foi identificado benefício da hidroxiclороquina quanto à negatização da carga viral;
- (b) Foi identificado algum benefício da hidroxiclороquina na redução do tempo até a melhora da febre e da tosse, mas não na probabilidade de melhora clínica global;
- (c) Não foi identificado benefício da hidroxiclороquina quanto à necessidade de ventilação mecânica;
- (d) Não foi identificado benefício da hidroxiclороquina na melhora do aspecto radiológico;
- (e) Os efeitos do uso da hidroxiclороquina quanto ao tempo de hospitalização foram divergentes entre os estudos;
- (f) Foi identificado maior risco de qualquer evento adverso com o uso da hidroxiclороquina;
- (g) Não foi identificado benefício da cloroquina quanto à redução na mortalidade, porém os resultados dos estudos foram inconsistentes.

Assim, as limitações inerentes ao delineamento e a qualidade metodológica (risco crítico de viés) dos estudos reduzem muito a confiança em todos os resultados apresentados.

Neste sentido, é importante pontuar que existem atualmente 58 tipos de vieses catalogados que podem contribuir para que resultados de estudos clínicos se distanciem da verdade [Catalogue of Bias Collaboration 2019; Pacheco 2020]. Para que um estudo tenha resultados confiáveis e aplicáveis, é esperado que sejam adotados métodos rigorosos para prevenir a ocorrência destes vieses ao longo do planejamento, da condução e do relato do estudo. No entanto, este rigor metodológico não foi adotado pelos estudos identificados nesta revisão.

A existência de recomendações favoráveis de algumas partes envolvidas no processo decisório quanto ao uso de hidroxiclороquina e cloroquina ressalta a importância dos resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento para que os efeitos destes medicamentos em pacientes com Covid-19 sejam conhecidos. Este é um ponto que precisa ser abordado em um contexto onde há urgência de respostas.

Por fim, o embasamento para uso de medicamentos em casos de Covid-19, assim como para qualquer outra doença, deve ser pautado na existência de benefícios e segurança (redução de mortalidade, e complicações respiratórias etc.) observados por meio de bons estudos clínicos, preferencialmente ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos.

O uso de um medicamento não deveria ser justificado unicamente por seus potenciais mecanismos de ação observados em estudos experimentais pré-clínicos. Exemplos recentes, como o uso de albumina em grandes queimados, já mostraram que esta não é uma estratégia aceitável quando o objetivo é oferecer um tratamento com maior probabilidade de benefícios do que riscos.

Ignorar estes preceitos certamente aumenta a incerteza na tomada de decisão, o que significa exatamente o oposto do que as pesquisas clínicas têm procurado seguir, de modo mais rigoroso, ao longo dos últimos 25 anos.

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

Desta forma, frente ao cenário alarmante em que estamos vivendo, torna-se imprescindível que as decisões sejam informadas pelas melhores evidências disponíveis, de modo que as ações de hoje tenham maior probabilidade de trazer benefícios do que riscos à população. Neste sentido, qualquer recomendação sobre o uso de medicamentos para o tratamento da infecção por Covid-19 deve ser pautada em estudos com qualidade metodológica adequada para minimizar a incerteza de seus resultados.

A prescrição excepcional para pacientes com Covid-19, hospitalizados, e que não tenham risco aumentado de eventos adversos associados ao uso da hidroxicloroquina, e dentro de um contexto de investigação científica, precisa ser discutida individualmente.

CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática rápida incluiu dez estudos clínicos com diferentes delineamentos que avaliaram os efeitos da hidroxicloroquina ou da cloroquina para adultos hospitalizados com Covid-19. Devido à confiança muito baixa no conjunto final das evidências, a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina e da cloroquina em pacientes com Covid-19 ainda são incertas.

REFERÊNCIAS

Barbosa J, Kaitis D, Freedman R, Le K, Li K, Lin X. Clinical outcomes of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: A quasi-randomized comparative study. Disponível em: https://www.dropbox.com/s/urzapkyij542qx5/NEJM_Clinical%20Outcomes%20of%20Hydroxychloroquine%20in%20Patients%20with%20COVID19.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf?dl=0. [Acessado em 21 de maio de 2020].

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.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid review summit: then, now and in the future. 3–4 February 2015. CADTH Summit Series. CADTH: Vancouver, BC; 2015. Disponível em: <http://www.cadth.ca/cadth-summit-series>. [Acessado em 15 de maio de 2020].

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].

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

Chen Z, Hu J, Zhang Z, *et al*. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with Covid-19: results of a randomized clinical trial. Disponível em <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v2>. [Acessado em 24 de abril de 2020]. [Chen 2020b].

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

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

Gautret P, Lagiera JC, Parola P, *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print] [Gautret 2020a].

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

Gao J, Zhenxue T, Xu Y. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of Covid-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends*. 2020; 14(1):72-3.

Geleris J, Sun Y, Platt j, *et al.* observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. May 7, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2012410. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2012410>. [Acessado em 19 de maio de 2020].

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*.2008;336:924.

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

Huang M, Li M, Xiao F, et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19.

Medrxiv preprint. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.04.26.20081059>. [Acessado em 19 de maio de 2020].

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

Liu J, Cao R, Xu M, *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020; 6:16. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41421-020-0156-0>. [Acessado em 19 de maio de 2020]

Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, *et al.* Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. Medrxiv preprint. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20065920v2>. [Acessado em 19 de maio de 2020]

Mahevas M, Tran VT, Roumier M, *et al.* Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020;369:m1844. [Acessado em 15 de maio de 2020]

Mallat J, Hamed F, Balkis M, *et al.* Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease: A retrospective study. Medrxiv preprint. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.04.27.20082180>. [Acessado em 19 de maio de 2020]

Million M, Lagier JC, Gautret P, *et al.* Early treatment of 1061 Covid-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin. Marseille, France. Versão 1, de 9 de abril de 2020. Disponível em: https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/04/Abstract_Raoult_EarlyTrtCovid19_09042020_vD1v.pdf. [Acessado em 19 de maio de 2020].

Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, *et al.* No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe Covid-19 infection. *Med Mal Infect.* 2020 Mar 30. pii: S0399-077X(20)30085-8. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006. [Epub ahead of print].

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

Pacheco RL, Latorraca CDOC, Martimbianco ALC, *et al.* Translation of Oxford's CEBM catalogue of bias into Portuguese: contributing to the dissemination of conscientious thinking on health research. *BMJ Evidence-Based Medicine* Published Online First: 26 March 2020. doi:

10.1136/bmjebm-2019-111329. Disponível em:

<https://ebm.bmj.com/content/early/2020/03/25/bmjebm-2019-111329.info>. [Acessado em 19 de maio de 2020]

Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, Khoury R, *et al.* Clinical course of severe and critical COVID-19 in hospitalized pregnancies: a US cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* MFM (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100134>.

Singh S, Khan A, Chowdhry M, Chatterjee A. Outcomes of Hydroxychloroquine Treatment Among Hospitalized COVID-19 Patients in the United States- Real-World Evidence From a Federated Electronic Medical Record Network. *Medrxiv preprint*.

<https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099028>. Disponível em:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.12.20099028v1>. [Acessado em 20 de maio de 2020]

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

Schünemann, H.J., Moja, L. Reviews: Rapid! Rapid! Rapid! ...and systematic. *Syst Rev* 4, 4 (2015). <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-4>

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.

Stern JAC, Herñan MA, Reeves BC, *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of intervention; *BMJ* 2016;355@i4919. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>. [Acessado em 15 de maio de 2020].

Yu B, Li C, Chen P, *et al.* Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. *Sci China Life Sci*. 2020 May 15:1–7. doi: 10.1007/s11427-020-1732-2 [Epub ahead of print]. [Acessado em 21 de maio de 2020].

ANEXO 1

Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees #2 "Covid-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Antimalarials] explode all trees #7 (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxiclороquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine) OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-quinolinyl)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric OR Plaquenil #8 #4 OR #5 OR #6 OR #7 #9 #3 AND #8	94
Embase	#1 'coronavirinae' OR 'coronavirinae'/exp OR coronavirinae OR 'corona virus'/exp OR 'corona virus' OR 'coronavirus'/exp OR coronavirus OR 'covid-19' OR covid OR 'sars-cov-2' OR coronaviruses OR deltacoronavirus OR deltacoronaviruses OR 'munia coronavirus hku13' OR 'coronavirus hku15' OR 'coronavirus, rabbit' OR 'rabbit coronavirus' OR 'coronaviruses, rabbit' OR 'rabbit coronaviruses' OR 'bulbul coronavirus hku11' OR 'thrush coronavirus hku12' #2 'hydroxychloroquine' OR 'hydroxychloroquine'/exp OR hydroxychloroquine OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline'/exp OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline' OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline diphosphate'/exp OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1	141

	<p> 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 klorokinofosfat OR lagaquin OR malaquin OR malarex OR malarivon OR malaviron OR maliaquine OR maquine OR mesylith OR mexaquin OR mirquin OR nivachine OR nivaquin OR nivaquine OR 'nivaquine (b)' OR 'nivaquine b' OR 'nivaquine dp' OR 'nivaquine forte' OR 'p roquine' OR quinachlor OR quingamine OR repal OR resochen OR resocheme OR resochein OR 'resochein junior' OR resoquina OR resoquine OR resoquinon OR resoquina OR resoquine OR reumachlor OR roquine OR 'rp 3377' OR rp3377 OR sanoquin OR sanoquine OR silbesan OR siragan OR sirajan OR 'sn 7618' OR sn7618 OR solprina OR solprine OR tresochin OR tresochine OR tresoquine OR trochin OR trochine OR troquine OR 'w 7618' OR w7618 OR 'win 244' OR win244 OR 'antimalarial agent'/exp OR 'antimalarial agent' OR 'anti malaria drug'/exp OR 'anti malaria drug' OR 'antimalaria agent'/exp OR 'antimalaria agent' OR 'antimalaria drug'/exp OR 'antimalaria drug' OR 'antimalaria drug, synthetic'/exp OR 'antimalaria drug, synthetic' OR 'antimalarial'/exp OR antimalarial OR 'antimalarial drug'/exp OR </p>	
--	--	--

	<p>'antimalarial drug' OR 'antimalarials'/exp OR antimalarials OR 'antipaludean agent'/exp OR 'antipaludean agent' OR 'antiplasmodic agent'/exp OR 'antiplasmodic agent' OR 'synthetic antimalaria agent'/exp OR 'synthetic antimalaria agent'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
LILACS	<p>#1 MH:"Coronavirus" OR MH:B04.820.504.540.150\$ OR (Coronavirus) OR "Covid-19" OR (COVID) OR (SARS-CoV-2) OR (Deltacoronavirus) OR (Coronaviruses)</p> <p>#2 MH:"Hydroxychloroquine" OR MH:"Hidroxicloroquina" OR MH:D03.633.100.810.050.180.350\$ OR (Hydroxychloroquine) OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychlorochin) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Plaquenil) OR (Oxicloroquina) OR MH:"Cloroquina" OR MH:"Chloroquine" OR MH:D03.633.100.810.050.180\$ OR (Cloroquina) OR (Chloroquine) OR (Aralen) OR (Arechine) OR (Arequin) OR (Chingamin) OR (Chlorochin) OR (Chloroquine Sulfate) OR (Chloroquine Sulphate) OR (Khingamin) OR (Nivaquine) OR (Sulfate, Chloroquine) OR (Sulphate, Chloroquine) OR MH:"Antimaláricos" OR MH:"Antimalarials" OR MH:D27.505.954.122.250.100.085\$ OR (Antimaláricos) OR (Antimalarials) OR (Agents, Antimalarial) OR (Anti Malarials) OR (Anti-Malarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial)</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 in [Lilacs]</p>	9
MEDLINE (via PubMed)	<p>#1 "Coronavirus"[Mesh] OR "Covid-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"</p> <p>#2 "Hydroxychloroquine"[Mesh] OR (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR</p>	372

	<p>"Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine) OR "Chloroquine"[Mesh] OR</p> <p>Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR "Antimalarials"[Mesh] OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR</p> <p>(Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR</p> <p>(Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR</p> <p>(Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-quinolinyl)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	
Medrxiv	Hydroxychloroquine OR Chloroquine OR Plaquenil OR Hydroxychlorochin OR Chloroquin	230
Opengrey	#1 "Covid-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)	76
ClinicalTrials.gov*	<p>#1 "Covid-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)</p> <p>#2 Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	157
WHO-ICTRP*	<p>#1 "Covid-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses)</p> <p>#2 Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	33
Total	-----	1.112

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

ANEXO 2. Características e detalhes metodológicos dos dez estudos comparativos com dados disponíveis.

Estudo	Chen 2020a	Chen 2020b	Gautret 2020a	Geleris 2020	Huang 2020	Magagnoli 2020	Mallat 2020	Rosenberg 2020	Tang 2020	Yu 2020
Status	Publicado	<i>Preprint</i>	Publicado	Publicado	<i>Preprint</i>	<i>Preprint</i>	<i>Preprint</i>	Publicado	Publicado	Publicado
Financiamento	Shanghai Public Health Clinical Center	Epidemiological Study of Covid-19 Pneumonia to Science and Technology Department of Hubei Province	Público (governo francês)	National Institutes of Health	National key Research and Development	National Institutes of Health University of Virginia	Nenhuma fonte declarada.	Não declarado	Instituições de financiamento to governamentais chinesas	Ministry of Science and Technology of China e outros
Desenho	Ensaio clínico randomizado oaberto (NCT04261517)	Ensaio clínico randomizado o aberto (ChiCTR2000029559)	Ensaio clínico NÃO randomizado aberto (EU Clinical Trials Register 2020-000890-25)	Coorte histórico	Coorte prospectivo	Coorte histórico	Coorte histórico	Coorte histórico	Ensaio clínico randomizado o aberto (ChiCTR2000029868)	Coorte histórico

Tamanho amostral	30	62	42	1376	415	368	34	1438	150	568
População	Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de Covid-19	Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de Covid-19	Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de Covid-19	Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de Covid-19 moderada ou grave (saturação <94% em ar ambiente)	Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de Covid-19 > 18 anos de idade	Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de Covid-19	Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de Covid-19	Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de Covid-19	Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de Covid-19	Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de Covid-19
o	> 18 anos de idade	Diagnóstico tomográfico de pneumonia > 18 anos de idade	> 12 anos de idade	Adultos		Disponibilidade dos seguintes dados: índice de massa corporal, sinais vitais (temperatura, frequência cardíaca e pressão arterial), e <i>status</i> de alta/morte.	Disponibilidade dos seguintes dados: índice de massa corporal, sinais vitais (temperatura, frequência cardíaca e pressão arterial), e <i>status</i> de alta/morte.	Disponibilidade dos seguintes dados: índice de massa corporal, sinais vitais (temperatura, frequência cardíaca e pressão arterial), e <i>status</i> de alta/morte.	> 18 anos de idade	respiratória aguda grave e necessidade de ventilação mecânica (quadro clínico crítico)

Intervenç ão ou exposição	Hidroxicloroq uina 400mg/ dia por 5 dias (n = 15)	Hidroxicloro quina 400mg/ dia por 5 dias (n = 31)	Hidroxicloroqu ina 600mg/dia por 10 dias (n = 20)	Hidroxicloroq uina 1.200mg/dia por 1 dia + 400mg/dia por 4 dias (esquema recomendado) (n = 811)	Difosfato de cloroquina 500mg a 1000mg/dia até carga viral indetectável ou 10 dias (n=233)	Hidroxicloro quina + terapia padrão (n = 97)	Hidroxicloro quina 800mg dia 1 + 400mg/dia 9 dias (n = 23)	Hidroxicloro quina (n=271)	Hidroxicloroq uina 200mg/dia 3 dias + 800mg/dia por 2 a 3 semanas (n = 75)	Hidroxicloroq uina 400mg/dia 7- 10 dias (n=48)
Comparad or	Terapia padrão (n = 15)	Terapia padrão (n = 31)	Terapia padrão (n = 16)	Terapia padrão (n=565)	Terapia padrão (n=182)	Hidroxicloro quina + azitromicina + terapia padrão (n = 133)	Terapia padrão (n=11)	Hidroxicloro quina + azitromicina (n=735)	Terapia padrão (n = 75)	Terapia padrão (n=520)
			Hidroxicloroqu ina 600mg/dia 10 dias + azitromicina (500mg no dia 1 + 250mg/dia por 4 dias) (n = 6)			Terapia padrão (n = 158)		Azitromicina (n=211)	Terapia padrão (n=221)	



	Após 7 dias	Não relatado	Após 6 dias,	Não relatado	Após 10	Não	Após 14	Não	Após 28 dias	Não avaliado
Negativaç	Após 7 dias	Não relatado	Após 6 dias,	Não relatado	Após 10	Não	Após 14	Não	Após 28 dias	Não avaliado
ão da	(<i>swab</i> de		(<i>swab</i> de		dias:	relatado	dias:	relatado	(<i>swab</i> de	
carga viral	orofaringe):		orofaringe):		• cloroquin		• hidroxicl		orofaringe ou	
(% de	• hidroxiclo		• hidroxicl		a: 91%		oquina:		no escarro):	
participan	roquina:		quina: 70%		(180/197)		47,8%		• hidroxicl	
tes com	86,7%		• terapia		• terapia		(11/23)		oquina:	
exame de	(13/15)		padrão:		padrão:		• terapia		85,4%	
PCR	• terapia		12,5% no		57%		padrão:		• terapia	
negativo)	padrão:		grupo		(101/176)		90,9%		padrão:	
	93,3%		(p = 0.001)				(10/11)		81,3%	
	(14/15)				Diferença de		(p=0,016)		(p = 0,341)	
	(p > 0.05)		Análise <i>post-</i>		risco: 34 (IC					
			<i>hoc</i> :		95% 25,6-				Após 4, 7,10,	
	Após 14 dias		• hidroxicl		42,9;				14 e 21 dias:	
	todos os 30		quina +		p=<0,0001				não houve	
	pacientes		azitromicina						diferença	
	apresentaram		: 100%		Após 14				significativa	
	o exame		• hidroxicl		dias:				entre os	
	negativo		quina:		• cloroquin				grupos.	
			57,1%		a: 96%					
			• terapia		(189/197)					
			padrão:		• terapia					
			12,5%		padrão:					

80%
(140/176)

Diferença
de risco: 16
(IC 95%:
9,2- 23,3)

Tempo até a negativação da carga viral (PCR, em dias)	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina: mediana 4 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 9) • Terapia padrão: mediana 2 dias (1º quartil = 1; 3º quartil = 4). 	Não relatado	Não avaliado	Não avaliado	<ul style="list-style-type: none"> • Cloroquina a: mediana 3 dias (IQ:3,0-5,0) • Terapia padrão: mediana 9 dias (IQ:6,0-12,0) <p>Diferença da média: -6 (IC 95%: -6- a -4; p = 0,0001)</p>	Não avaliado	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina: média 17 dias (13-21) • Terapia padrão: média 10 dias (4-13) (p=0,023) 	Não relatado	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina: mediana 8 dias • terapia padrão: mediana 7 dias <p>(hazard ratio: 0,846, IC 95%: 0,58 a 1,23; p = 0,341).</p>	Não avaliado
--	--	--------------	--------------	--------------	---	--------------	--	--------------	---	--------------

Melhora clínica	Não avaliado	Tempo para melhora da febre (dias): <ul style="list-style-type: none"> • hidroxiclo roquina: média 2,2 (DP 0,4) • terapia padrão: média 3,2 (DP 1,3) (p = 0,0008) Tempo para melhora da tosse (dias): <ul style="list-style-type: none"> • hidroxiclo roquina: média 2 (DP 0,2) • terapia padrão: 	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não relatado	Não relatado	Tempo para melhora dos sintomas (dias): <ul style="list-style-type: none"> • hidroxicloroquina: mediana 19 • terapia padrão: mediana 21 (p = 0,96) Proporção de pacientes com melhora clínica no dia 28: <ul style="list-style-type: none"> • hidroxicloroquina: 59,9% (IC 95%: 45 a 75,3) 	Não relatado
------------------------	--------------	---	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---	--------------

média 3,1

(DP 1,5)

(p = 0,0016)

• terapia

padrão:

66,6% (IC

95%: 39,5 a

90,9).

Necessidade de ventilação mecânica	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina + terapia padrão: 13,3% (12/90) • Hidroxicloroquina + azitromicina + terapia padrão: 6,9% (7/101) • Terapia padrão: 14,1% (25/177) 	Nenhum paciente utilizou ventilação mecânica no estudo	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxicloroquina: 18,8% (51/271) • Hidroxicloroquina + azitromicina: 27,1% (199/735) • Azitromicina: 6,2% (13/211) • Terapia padrão: 8,1% (18/221) 	Não avaliado	Não avaliado
---	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--	--	--	--------------	--------------

Progressão	Melhora após 3 dias:	Melhora após 5 dias:	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
o radiológica	<ul style="list-style-type: none"> • hidroxicroquina: 33% (5/15) • terapia padrão: 46,7% (7/15) 	<ul style="list-style-type: none"> • hidroxicroquina: 80,6% (25/31) • terapia padrão: 54,8% (17/31) 								
	Melhora após 14 dias:	(p = 0,0476)								
	<ul style="list-style-type: none"> • hidroxicroquina: 100% • terapia padrão: 100% 									
Tempo de hospitalização	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	• Cloroquina:	Não avaliado	• Hidroxicroquina:	• Hidroxicroquina:	Não avaliado	• hidroxicroquina:

ação (em dias)	mediana 19 (IQ:16-23) • Terapia padrão: mediana 20 (IQ:15,8-24) (p = 0,25)	mediana 17 (IQ: 6-20) • Terapia padrão: mediana 9 (IQ: 6-12,7) (p=0,068)	mediana 7 (IQ:4-12) • Hidroxicloroquina + azitromicina: mediana 7 (IQ:4-10) • Azitromicina: mediana 3 (IQ:2-5) • terapia padrão: mediana 4 (IQ:2-7)	mediana: 15 (IQ:10-21) • Terapia padrão: mediana: 8 (IQ:4-14) p = 0,021						
Eventos adversos (% de participantes que apresentam ram eventos)	Geral: • hidroxiloroquina : 4 eventos • terapia padrão: 3 eventos	Geral: • hidroxiloroquina : 2 eventos • terapia padrão: 0	Não avaliado	Não avaliado	Geral: • cloroquina: 26,9% (53/197) • terapia padrão: 32,4% (57/176)	Não avaliado	Não avaliado	Diarreia: • hidroxiloroquina: 17% (22/271) • hidroxiloroquina + azitromicina	Qualquer evento adverso: Hidroxiloroquina: 30% (21/70) Controle: 9% (7/80)	Não avaliado

Náusea	: 11,6%	Evento
• cloroquin	(85/735)	adversos
a: 9,1%	• azitromici	mais
(18/197)	na: 8,5%	frequente
• terapia	(16/211)	(diarreia)
padrão: 4%	• terapia	Hidroxicloroq
(7/176)	padrão:	uina: 10%
	7,2%	Controle: 0%
	(16/221)	
Tontura		Eventos
• cloroquin	Parada	adversos
a: 10,2%	cardíaca:	graves:
(20/197)	• hidroxicl	Hidroxicloroq
• terapia	oquina:	uina: 2,6%
padrão:	13,7%	(2/75)
2,3% (4/176)	(37/271)	Controle: 0%
	• hidroxicl	
Diarreia	oquina +	
• cloroquin	azitromicina	
a: 3%	: 15,5%	
(6/197)	(114/735)	

-
- terapia

padrão:

6,3%

(11/176)

- azitromici

na: 6,2%

(13/211)

- terapia

padrão:

6,8%

(15/221)

Anormalida

de ECG:

- hidroxiclor

oquina:

27,3%

(74/271)

- hidroxiclor

oquina +

azitromicina

: 27,1%

(199/735)

- azitromici

na: 16%

(34/211)



• terapia
padrão: 14%
(31/221)

Arritmia:

• hidroxicl
oquina:
16,2%
(44/271)

• hidroxicl
oquina +
azitromicina
: 20,4%
(150/735)

• azitromici
na: 10,9%
(23/211)

• terapia
padrão: 10,4
(23/221)

Prolongame
nto de QT

- hidroxicl
oquina:
14,4%
(39/271)
- hidroxicl
oquina +
azitromicina
: 11,0%
(81/735)
- azitromici
na: 7,1%
(15/211)
- terapia
padrão:
5,9%
(13/221)

Mortalida de	Não houve nenhuma morte em nenhum dos grupos em 14 dias de seguimento.	Embora não haja um relato claro, aparenteme nte não ocorreu nenhuma	Embora não haja um relato claro, aparentement e não ocorreu nenhuma	Desfecho composto incluindo intubação ou morte:	Não houve nenhuma morte em nenhum dos grupos no período do estudo.	• Hidroxiclo roquina + terapia padrão: 27,8% (27/97)	Não houve nenhuma morte em nenhum dos grupos no período	• Hidroxicl oquina: 19,9% (54/271) • Hidroxicl oquina +	Embora não haja um relato claro, aparenteme nte não ocorreu nenhuma	• Hidroxicl oroquina: 18,8% (9/48) • Terapia padrão:
-------------------------	--	---	--	---	--	---	--	--	---	--

morte durante o seguimento	morte durante o seguimento	<ul style="list-style-type: none"> • hidroxicloroquina: 32,3% (262/811) • terapia padrão: 14,9% (84/565) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hidroxiclo roquina + azitromicina + terapia padrão: 22,1% (25/133) • Terapia padrão: 11,4% (18/158) 	analisado pelo estudo : versus	azitromicina : versus	morte durante o seguimento.	45,8% (238/520)
		HR: 2,37 (IC95%: 1,84-3,02) HR ajustado 1,04 (IC95% 0,82-1,32)	(p = 0,003)		25,7% (189/735)		HR: 0,33 (IC95%: 0,17-0,64; p=0.001) HR ajustado: 0,32 (IC95%: 0,16-0,62; p<0,001)
					• Azitromicina: 10% (21/211)		
					• Terapia padrão: 12,7% (28/221)		

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

ANEXO 3

Características e detalhes metodológicos dos 109 estudos clínicos comparativos em andamento (identificados nas bases WHO-ICTRP e Clinicaltrials.gov a partir de busca realizada em 24 de abril de 2020).

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

NCT04352933	Ainda não recrutando	Abril / 2020 abril / 2021	ECR	Profissionais da saúde SEM Covid-19 (1.000)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: hidroxicloroquina dose semanal Comparador 2: placebo	Tempo para positividade Covid-19 Número de testes positivos Gravidade e complicações por Covid-19	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust
NCT04362332	Recrutando	14 abril / 2020 14 maio / 2021	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 moderada ou grave (NEWS-2 score ≤ 5) Hospitalizados 18 a 110 anos de idade (950)	Sulfato de cloroquina + tratamento padrão de suporte	Comparador 1: hidroxicloroquina + tratamento padrão de suporte Comparador 2: tratamento padrão de suporte	Desfecho combinado: Escore NEWS2 ≥ 7 ou morte ou internação Eventos adversos	UMC Utrecht
NCT04359537	Ainda não recrutando	25 abril / 2020 25 setembro / 2020	ECR	Profissionais da saúde potencialmente SEM Covid-19 18 a 60 anos de idade (200)	Hidroxicloroquina dose 1	Comparador 1: hidroxicloroquina dose 2 Comparador 2: hidroxicloroquina dose 3 Comparador 3: placebo	Negativação da carga viral Incidência de detecção e sintomas para Covid-19 Escala de gravidade Covid-19 Taxa de internação hospitalar Mortalidade Eventos adversos	Shaheed Zulfiqar Ali Bhutto Medical University
NCT04353037 (PREVENÇÃO)	Recrutando	7 abril / 2020 15 junho / 2021	ECR	Parte 1: Diagnóstico confirmado de Covid-19, pacientes ambulatoriais, de 50 a 75 anos de idade Parte 2: profissionais da saúde SEM Covid-19 ou com Covid-19 e assintomáticos (850)	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de internação Negativação de carga viral Taxa de diagnósticos confirmados de Covid-19 Eventos adversos Taxa de infecção em contatos domiciliares	United Health Group
NCT04359095	Ainda não recrutando	11 maio / 2020 31 outubro / 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19,	Hidroxicloroquina	Comparador 1: hidroxicloroquina + lopinavir	Mortalidade Eventos adversos sérios	Universidad Nacional de Colombia

				Pneumonia leve, grave ou crítica, exigindo tratamento hospitalar 18 anos ou mais de idade (1.600)		Comparador 2: hidroxicloroquina + azitromicina Comparador 3: tratamento padrão de suporte	Taxa de internação em UTI Necessidade de ventilação mecânica Eventos adversos Negativação da carga viral	
NCT04354441	Recrutando	maio 2020 / novembro 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 Gestante até 14 semanas (600)	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de internação Eventos adversos Sintomas de Covid-19 Tipo de parto Perda fetal ou aborto Idade gestacional ao nascimento Taxa de internação em UTI do bebê Estado clínico de bebê	Sir Mortimer B. Davis - Jewish General Hospital
NCT04354870 (PREVENÇÃO)	Recrutando	3 abril 2020 / 1º. setembro 2020	ECNR	Profissionais da saúde SEM Covid-19 18 anos ou mais de idade (350)	Hidroxicloroquina	Tratamento padrão de suporte	Taxa de diagnósticos confirmados de Covid-19 Taxa de internação Taxa de admissão em UTI Eventos adversos Mortalidade	NYU Langone Health
NCT04360759	Ainda não recrutando	1º maio 2020 / 31 julho 2021	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 HIV, ambulatoriais 18 anos ou mais de idade (560)	Hidroxicloroquina ou cloroquina	Tratamento padrão de suporte	Eventos adversos graves Interrupção prematura do tratamento Tempo para morte, síndrome respiratória aguda grave ou necessidade de ventilação mecânica Tempo de internação em UTI	University of Cape Town

							Taxa de diagnósticos confirmados de Covid-19 em contatos domiciliares	
NCT04349228	Ainda não recrutando	15 abril 2020 / 15 julho 2020	ECR	Profissionais da saúde (em UTI) SEM Covid-19 18 a 65 anos de idade (530)	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de Covid-19 Ocorrência de sintomas	Abderrahmane Mami Hospital
NCT04352946 (PREVENÇÃO)	Ainda não recrutando	24 abril 2020 / 24 agosto 2020	ECR	Profissionais da saúde SEM Covid-19 (374)	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de Covid-19 Eventos adversos Duração dos sintomas Tempos de internação Necessidade de ventilação invasiva ou não invasiva Mortalidade	GeoSentinel Foundation
NCT04350281	Recrutando	9 abril 2020 / 31 julho 2022	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 18 anos ou mais de idade (80)	Hidroxicloroquina	Interferon beta 1B	Tempo até a negatificação da carga viral Tempos até a melhora completa dos sintomas Tempo de internação Eventos adversos Mortalidade	The University of Hong Kong
NCT04358081	Ainda não recrutando	15 abril 2020 / 15 agosto 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 18 anos ou mais de idade Sintomas há menos de 7 dias Hospitalizados (444)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: placebo Comparador 2: hidroxicloroquina + azitromicina	Melhora clínica Negatificação da carga viral Eventos adversos	Novartis Pharmaceuticals
NCT04356495	Ainda não recrutando	30 abril 2020 / 21 julho 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 65 anos ou mais de idade	Hidroxicloroquina	Comparador 1: suplemento de vitaminas	Taxa de hospitalização (14 dias)	University Hospital, Bordeaux

				Sintomas há menos de 72h da coleta do swab Ambulatorial (1.057)		Comparador 2: imatinibe Comparador 3: favipiravir Comparador 4: telmisartana	Mortalidade geral (14 dias) Mortalidade específica Taxa de internação em UTI Provas inflamatórias Hemograma Negativação do PCR Eventos adversos	
NCT04346667	Ainda não recrutando	14 abril 2020 / 28 maio 2021	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 Assintomáticos Idade entre 20 e 50 anos IMC18 a 28 kg/m ² (400)	Cloroquina	Placebo	rt-PCR após 6 a 7 dias Progressão clínica Tempo para início da febre, tosse e dispneia. Eventos adversos	Government of Punjab, Specialized Healthcare and Medical Education Department Mayo Hospital Lahore Services Institute of Medical Sciences, Pakistan Pakistan Kidney and Liver Institute Forman Christian College Harvard School of Public Health
NCT04350450	Ainda não recrutando	Abril 2020 / agosto 2021	ECNR	Profissionais da saúde Diagnóstico confirmado de Covid-19 e sintomáticos. 18 anos ou mais de idade Entrada em funções nos primeiros 7 dias após a doença Apresentar pelo menos uma das condições de alto risco: <ul style="list-style-type: none"> Idade > 60 	Hidroxicloroquina	Nenhuma intervenção	Tempo para resolução dos sintomas (4 semanas) Tempo para retorno ao trabalho (4 semanas) Taxa de admissão hospitalar (4 semanas) Eventos adversos (5 dias]	Montefiore Medical Center

- Doença cardíaca, renal ou pulmonar crônica
- Diabetes
- Quimioterapia ativa ou recente
- Transplante de órgão
- Uso de imunossupressores
- HIV com CD4 <200 células / mm³

Apresentar pelo menos um dos seguintes sintomas de alto risco:

- Tosse grave
- Febre elevada
- Diarreia
- Dispneia
- Hipóxia

(100)

NCT04342221	Recrutando	29 março 2020 / agosto 2022	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 leve a moderada, hospitalizados 18 anos ou mais de idade Intervalo QT < 450 msec (220)	Hidroxicloroquina	Placebo	Negativação de rt-PCR Mortalidade hospitalar Mortalidade geral Necessidade de ventilação mecânica invasiva e não-invasiva Taxa de internação em UTI Tempo de internação hospitalar	University Hospital Tuebingen Robert Bosch Medical Center Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine
--------------------	------------	-----------------------------	-----	--	-------------------	---------	---	--

							Redução da carga viral	
NCT04347915	Ainda não recrutando	24 abril 2020 / 31 dezembro 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 moderada Alteração pulmonar 18 anos ou mais de idade (60)	Hidroxicloroquina	Clevudina	Negativação de rt-PCR Carga viral Melhora do quadro pulmonar	Bukwang Pharmaceutical
NCT04341441 (PREVENÇÃO)	Recrutando	7 abril 2020 / 30 abril 2021	ECR	Profissionais da saúde SEM Covid-19 18 a 75 anos de idade (3.000)	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de Covid-19	Henry Ford Health System
NCT04343677 (PREVENÇÃO)	Ainda não recrutando	Abril 2020 / agosto 2020	ECR	Trabalhadores da DiLorenzo Tricare Health Clinic ou Pentagon Flight Medicine Clinic que não conseguiram trabalhar por telemedicina ou distanciar-se socialmente de maneira apropriada. Acesso ao Pentágono durante a crise de saúde pública. (1.450)	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de Covid-19	United States Department of Defense
NCT04345692	Recrutando	26 março 2020 / 31 dezembro 2021	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 moderada Alteração pulmonar (imagem) 18 a 95 anos de idade Saturação de O ₂ ≤ 94% em ar ambiente (350)	Hidroxicloroquina	Terapia de suporte	Status clínicos (escala 0-8, OMS) Nº. dias sem uso de oxigênio Nº. dias sem uso de ventilação mecânica Tempos de internação Mortalidade (28 dias)	Queen's Medical Centre
NCT04341207 (PREVENÇÃO)	Recrutando	Abril 2020 / abril 2022	ECR	Câncer localmente avançado ou metastático	Hidroxicloroquina	Azitromicina	Taxa de diagnósticos confirmados de Covid-19 (3 meses)	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris

				18 anos ou mais de idade Coorte 1: sem diagnóstico de Covid-19 Coorte 2: com diagnóstico e Covid-19 (1.000)			Mortalidade (12 meses)	
NCT04341207 (PREVENÇÃO)	Ainda não recrutando	15 abril 2020 / 15 julho 2020	ECR	Profissionais da saúde de unidades de tratamento intensivo de Covid-19 SEM Covid-19 18 a 65 anos de idade (530)	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de Covid-19 (3 meses)	Abderrahmane Mami Hospital
NCT04347889	Ainda não recrutando	20 abril 2020 / 30 dezembro 2020	ECR	Profissionais da saúde expostos a SARS-CoV-2 SEM Covid-19 18 anos ou mais de idade (1.212)	Hidroxicloroquina	Vitamina C	Taxa de diagnósticos confirmados de Covid-19	Stony Brook University
NCT04344379 (PREVENÇÃO)	Recrutando	15 abril 2020 / 31 agosto 2020	ECR	Profissionais da saúde (hospital) expostos a SARS- CoV-2 SEM Covid-19 18 anos ou mais de idade (900)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: azitromicina Comparador 2: placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de Covid-19 Evolução clínica Taxa de absenteísmo Eventos adversos Concentração sérica de hidroxicloroquina e azitromicina	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
NCT04351191	Ainda não recrutando	15 abril 2020 / 30 maio 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19, quadro leve a moderado IMC: 18-28 kg/m ² 20 a 50 anos (400)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: cloroquina Comparador 2: placebo	Negativação de PCR Progressão sintomas Mortalidade (30 dias)	Government of Punjab, Specialized Healthcare and Medical Education Department
NCT04344444	Recrutando	10 abril 2020 / 10 dezembro 2020	ECR	Diagnóstico confirmado ou suspeito de Covid-19, quadro moderado a grave 20 a 50 anos de idade (600)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: terapia de suporte Comparador 2: hidroxicloroquina + azitromicina	Carga viral Duração sintomas Evolução clínica Eventos adversos Tempo de internação hospitalar	LCMC Health

NCT04342156 (PREVENÇÃO)	Ainda não recrutando	Abril 2020 / agosto 2020	ECR	Exposição ou contato com infectados por SARS-CoV-2 SEM Covid-19 21 a 80 anos (3.000)	Hidroxicloroquina	Medidas preventivas usuais	Taxa de diagnósticos confirmados de Covid-19	Tan Tock Seng Hospital
NCT04347512	Ainda não recrutando	1º maio 2020 / 10 agosto 2020	ECR	Diagnóstico de Covid-19 Alteração pulmonar 18 anos ou mais de idade (405)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: terapia de suporte Comparador 2: hidroxicloroquina + azitromicina	Hipoxemia	University Hospital, Strasbourg, France
NCT04342169	Recrutando	Abril 2020 / abril 2023	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 18 anos ou mais de idade (400)	Hidroxicloroquina	Placebo	Duração dos sintomas Taxa de transmissão para contatos domiciliares Taxa de internação Carga viral	University of Utah
NCT04351516	Ainda não recrutando	1º maio 2020 / 1º maio 2021	ECR	Diagnóstico de Covid-19, quadro leve 65 anos ou mais de idade (350)	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de internação Mortalidade	University Hospital Tuebingen
NCT04342650	Recrutando	abril 2020 / 1º setembro 2020	ECR	Diagnóstico suspeito ou confirmado de Covid-19, sem quadro pulmonar 18 anos ou mais de idade (210)	Difosfato de cloroquina	Placebo	Taxa de SARS Mortalidade Taxa de internação em unidade de terapia intensiva Carga viral Eventos adversos	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado
NCT04349371 (PREVENÇÃO)	Recrutando	Abril 2020 / abril 2021	ECR	Profissionais saúde expostos ao SARS-CoV-2 18 anos ou mais de idade (350)	Cloroquina	Placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de Covid-19 Taxa de diagnósticos confirmados e sintomáticos de Covid-19 Eventos adversos gerais Eventos adversos gastrointestinais	Columbia University

NCT04346329 (PREVENÇÃO)	Ainda não recrutando	20 abril 2020 / 1º outubro 2020	ECR	Profissionais saúde expostos ao SARS-CoV-2 SEM Covid-19 18 anos ou mais de idade (86)	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de Covid-19 Eventos adversos Evolução clínica Resposta imune	Universidad Nacional de Colombia
NCT04349592	Ainda não recrutando	14 abril 2020 / 30 maio 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 18 anos ou mais de idade (456)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: placebo Comparador 2: hidroxicloroquina + azitromicina	Carga viral Negativação de rt-PCR	Hamad Medical Corporation
NCT04345289	Ainda não recrutando	20 abril 2020 / 15 junho 2021	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 18 anos ou mais de idade (1.500)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: placebo Comparador 2: plasma convalescente Comparador 3: sarilumabe Comparador 4: placebo Comparador 5: baricitinibe	Mortalidade ou necessidade de ventilação mecânica Eventos adversos graves Eventos adversos gerais Melhora clínica	Thomas Benfield, Hvidovre University Hospital
NCT04351347	Ainda não recrutando	17 abril 2020 / 1º dezembro 2030	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 18 anos ou mais de idade (60)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: nitazoxanida Comparador 2: ivermectina	Negativação de rt-PCR	Tanta University
NCT04350671	Recrutando	15 abril 2020 / 24 abril 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 50 anos ou mais de idade (40)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: interferon beta Comparador 2: lopinavir / ritonavir	Tempo para melhora clínica Mortalidade Necessidade de ventilação mecânica Saturação de oxigênio Tempo de internação Eventos adversos	Shahid Beheshti University of Medical Sciences
NCT04336748 (PREVENÇÃO)	Ainda não recrutando	abril 2020 / agosto2020	ECR	Profissionais saúde expostos ao SARS-CoV-2 SEM Covid-19 18 anos ou mais de idade (440)	Hidroxicloroquina	Placebo	Taxa de diagnósticos confirmados de Covid-19 Carga viral Soroconversão Taxa de infecção respiratória	Medical University of Vienna

NCT04351724	Recrutando	16 abril 2020 / dezembro 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 18 anos ou mais de idade (500)	Hidroxicloroquina ou cloroquina	Comparador 1: lopinavir/ritonavir Comparador 2: rivaroxabana Comparador 3: candesartana Comparador 4: clazakizumabe Comparador 5: terapia de suporte Comparador 6: heparina	Melhora clínica (escala OMS) Tempo para melhora clínica Tempo de internação Mortalidade Eventos adversos Nº. dias sem uso de ventilação mecânica	Medical University of Vienna
NCT04345419	Ainda não recrutando	15 abril 2020 / dezembro 2029	ECNR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 Adultos (100)	Cloroquina	Comparador 1: ivermectina Comparador 2: niclosamida Comparador 3: favipiravir Comparador 4: nitazoxanida	Carga viral	Tanta University
NCT04347031	Recrutando	8 abril 2020 / 1º agosto 2020	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 18 anos ou mais de idade (320)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: mefloquine Comparador 2: mefloquine + azitromicina + tocilizumabe Comparador 3: mefloquine + azitromicina +	Taxa de falência respiratória com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva Tempo para recuperação clínica Mortalidade e eventos adversos Carga viral Proteína C reativa Necessidade de troca de terapia	Burnasyan Federal Medical Biophysical Center
NCT04345406	Ainda não recrutando	15 abril 2020 / 1º dezembro 2029	ECR	Diagnóstico confirmado de Covid-19 Adultos ou crianças (60)	Cloroquina	Enalapril ou captopril	Taxa de cura viroológica	Tanta University

NCT04334928	Ainda não recrutando	1º. abril 2020 / 30 junho 2020	ECR	Profissionais de saúde em hospitais públicos ou privados na Espanha (4.000)	Intervenção 1: hidroxicloroquina Intervenção 2: hidroxicloroquina + fumarato de tenofovir + disoproxil + emtricitabina	Comparador 1: fumarato de tenofovir + disoproxil + emtricitabina Comparador 2: placebo	Número de infecções sintomáticas confirmadas Gravidade da doença Duração dos sintomas em dia	Plan Nacional sobre el Sida (PNS)
NCT04335552	Ainda não recrutando	Abril 2020 / agosto 2020	ECR	Participantes internados com sintomas sugestivos de infecção por Covid-19 ou que venha a desenvolver sintomas de Covid-19 durante a hospitalização (500)	Intervenção 1: hidroxicloroquina Intervenção 2: hidroxicloroquina + azitromicina	Comparador 1: azitromicina Comparador 2: melhor tratamento de suporte	Melhora clínica avaliada pela escala ordinal da OMS Taxas de óbito durante hospitalização Tempo em ventilação mecânica Proporção de pacientes sem necessidade de ventilação mecânica Tempo de permanência no hospital Taxas de descontinuação do medicamento do estudo Taxas de eventos adversos graves	Duke University
NCT04340544	Ainda não recrutando	10 abril 2020 / 20 novembro 2021	ECR	Participantes com Covid-19 leve em tratamento ambulatorial (2.700)	Hidroxicloroquina	Placebo	Tempo até resolução clínica Mortalidade por todas as causas	University Hospital Tuebingen

							Proporção de pacientes com PCR negativo Carga viral	
NCT04334382	Recrutando	2 abril 2020 / 31 dezembro 2020	ECR	Participantes com Covid-19 confirmado, por PCR (1.550)	Hidroxiclороquina	Azitromicina	Taxa de participantes com necessidade de hospitalização Duração dos sintomas Tempo sem internação hospitalar Tempo sem ventilação mecânica Tempo sem internação em UTI	Intermountain Health Care, Inc.
NCT04336332	Ainda não recrutando	6 abril 2020 / 30 abril 2021	ECR	Pacientes com infecção por SARS-CoV-2 com comprovação laboratorial (160)	Intervenção 1: hidroxiclороquina Intervenção 2: hidroxiclороquina + azitromicina	Melhor tratamento de suporte	Carga viral Tempo para resolução dos sintomas Tempo de internação Eventos adversos	The State University of New Jersey
NCT04335084	Ainda não recrutando	Abril 2020 / abril 2021	Estudo fase 2 com braço único	Trabalhadores médicos expostos (600)	Hidroxiclороquina + vitamina C + vitamina D + zinco	Não se aplica	Prevenção de infecção por teste negativo de PCR Eventos adversos	ProgenaBiome
NCT04338698	Ainda não recrutando	4 abril 2020 / 1º. setembro 2020	ECR	Participantes com infecção confirmada laboratorialmente (500)	Intervenção 1: hidroxiclороquina Intervenção 2: hidroxiclороquina + azitromicina Intervenção 3: hidroxiclороquina + oseltamivir Intervenção 4: hidroxiclороquina	Comparador 1: azitromicina Comparador 2: oseltamivir	Taxa de participantes com testes PCR negativos Melhora clínica	Shehnoor Azhar

					+ azitromicina + oseltamivir			
NCT04334512	Ainda não recrutando	Abril 2020 / abril 2021	Estudo fase 2 com braço único	Participantes com diagnóstico de Covid-19 por PCR (60)	Hidroxicloroquina + azitromicina + vitamina C + vitamina D + zinco	Não se aplica	Taxa de cura Eventos adversos	ProgenaBiome
NCT04334967	Ainda não recrutando	30 março 2020 / 30 setembro 2023	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (1.250)	Hidroxicloroquina	Ácido ascórbico (vitamina C)	Número de hospitalização Número de participantes em ventilação mecânica Febre, falta de ar, medida de tosse Mortalidade total	Providence Health & Services
NCT04338906	Ainda não recrutando	1º junho 2020 / 31 dezembro 2021	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (334)	Hidroxicloroquina + camostat	Hidroxicloroquina + placebo	Não ocorrência de hospitalização Tempo de melhora em 2 pontos na escala de 7 pontos (OMS) Tempo para pCR negativa Proporção de participantes em ventilação mecânica Total de óbitos	Heinrich-Heine University, Duesseldorf
NCT04339816	Ainda não recrutando	20 abril 2020 / 30 junho 2022	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado ou suspeito de Covid-19 internados em unidade de terapia intensiva dentro de 24h (240)	Hidroxicloroquina + azitromicina Hidroxicloroquina + placebo	Placebo	Proporção de pacientes vivos sem ventilação mecânica Tempo em UTI Mortalidade	Frantisek Duska

NCT04334148	Ainda não recrutando	Abril 2020 / julho 2020	ECR	Profissionais da saúde em risco de exposição ao Covid-19 (15.000)	Hidroxicloroquina	Placebo	Número de pacientes com PCR positivo para Covid-19 Detecção da carga viral Eventos adversos	Duke University
NCT04336748	Ainda não recrutando	Abril 2020 / agosto 2020	ECR	Profissionais da saúde que tiveram contato frequente com pacientes com Covid-19 (440)	Hidroxicloroquina	Placebo	Sintomáticos ou assintomático com Covid-19 positivo em RT-PCR Detecção viral Seroconversão Incidência de infecção respiratória	Medical University of Vienna
NCT04340349	Ainda não recrutando	10 abril 2020 / 10 julho 2020	ECR	Profissionais da saúde expostos a pacientes com Covid-19 (100)	Hidroxicloroquina + bromexina	Bromexina	PCR negativo para Covid-19	Instituto Nacional de Rehabilitacion
NCT04328493	Ainda não recrutando	1º abril 2020 / 1º abril 2021	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (250)	Cloroquina	Nenhuma intervenção	Tempo para negatificação PCR Duração da hospitalização Escala de desfechos da Organização Mundial da Saúde	Oxford University Clinical Research Unit, Vietnam
NCT04331600	Ainda não recrutando	6 abril 2020 / 31 dezembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (400)	Hidroxicloroquina	Nenhuma intervenção	Hospitalização Mortalidade	Wroclaw Medical University
NCT04331834	Ainda não recrutando	3 abril 2020 / 30 outubro 2020	ECR	Profissionais da saúde que tiveram contato com pacientes com Covid-19 (440)	Hidroxicloroquina	Placebo	Proporção de pacientes com PCR positivo para Covid-19	Barcelona Institute for Global Health
NCT04333628	Ainda não recrutando	Abril 2020 / dezembro 2021	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (210)	Cloroquina	Nenhuma intervenção	Tempo para negatificação do PCR	HaEmek Medical Center, Israel

NCT04332991	Ainda não recrutando	Abril 2020 / julho 2021	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (510)	Hidroxicloroquina	Placebo	Escala de desfechos da Organização Mundial da Saúde	Massachusetts General Hospital
NCT04328012	Ainda não recrutando	1º. abril 2020 / 1º. janeiro 2021	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (4.000)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: lopinavir + ritonavir Comparador 1: placebo Comparador 2: losartana	Escala de desfechos da Organização Mundial da Saúde Tempo de hospitalização	Bassett Healthcare
NCT04330495	Ainda não recrutando	6 abril 2020/6 novembro 2020	ECR	Pacientes com doença inflamatória em tratamento com biológicos (800)	Hidroxicloroquina	Placebo	Proporção de pacientes com PCR positivo para Covid-19	Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla
NCT04332094	Ainda não recrutando	Abril 2020 / outubro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (276)	Hidroxicloroquina + tocilizumabe + azitromocina	Hidroxicloroquina + azitromicina	Mortalidade hospitalar	Fundació Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
NCT04332835	Ainda não recrutando	1º. abril 2020 /3 1 dezembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (80)	Hidroxicloroquina + azitromicina + plasma convalescente	Hidroxicloroquina + azitromicina	Carga viral Tempo de hospitalização Necessidade de terapia intensiva	Universidad del Rosario
NCT04333914	Ainda não recrutando	abril 2020 / agosto 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (273)	Cloroquina	Comparador 1: nivolumabe Comparador 2: tocilizumabe Comparador 3: nenhuma intervenção	Sobrevida em 28 dias	Centre Leon Berard
NCT04328467	Ainda não recrutando	abril 2020 / agosto 2020	ECR	Profissionais da saúde ou pessoas que tiveram contato com pacientes com Covid-19 (3.500)	Hidroxicloroquina	Placebo	Proporção de pacientes com PCR positivo para Covid-19	University of Minnesota

NCT04333654	Recrutando	31 março 2020 / maio 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (210)	Hidroxicloroquina	Placebo	Proporção de pacientes com PCR negativo para Covid-19	Sanofi
NCT04330144	Ainda não recrutando	1º. abril 2020 / 30 março 2021	ECR	Profissionais da saúde ou pessoas que tiveram contato com pacientes com Covid-19 (2.486)	Hidroxicloroquina	Nenhuma intervenção	Proporção de pacientes com PCR positivo para Covid-19	Gangnam Severance Hospital
NCT04333732	Ainda não recrutando	abril 2020 / fevereiro 2021	ECR	Profissionais da saúde que tiveram contato com pacientes com Covid-19 (55.000)	Cloroquina ou hidroxicloroquina	Placebo	Proporção de pacientes com diagnóstico de Covid-19 e limitação de atividades	Washington University School of Medicine
NCT04325893	Ainda não recrutando	abril 2020 / setembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (1300)	Hidroxicloroquina	Placebo	Mortalidade por todas as causas Necessidade de ventilação mecânica invasiva	University Hospital, Angers
NCT04329923	Ainda não recrutando	6 abril 2020 / 1º. dezembro 2021	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 e contatos próximos (400)	Hidroxicloroquina	Placebo	Hospitalização Necessidade de terapia intensiva Eventos adversos	Individual
NCT04329572	Ainda não recrutando	3 abril 2020 / 30 junho 2020	Ensaio clínico com braço único	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (400)	Hidroxicloroquina + azitromicina	---	Evolução para síndrome respiratória aguda	Azidus Brasil
NCT04333225	Ainda não recrutando	3 abril 2020 / 30 julho 2020	ECR	Profissionais da saúde que tiveram contato com pacientes com Covid-19 (360)	Hidroxicloroquina	Nenhuma intervenção	Proporção de pacientes com PCR positivo para Covid-19	Baylor Research Institute
NCT04328272	Ainda não recrutando	28 março 2020 / 28 junho 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (75)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: azitromicina Comparador 2: placebo	Resolução de sintomas clínicos	Individual

NCT04330586	Ainda não recrutando	1º abril 2020 / 30 setembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (141)	Hidroxicloroquina + ciclesonide	Ciclesonide	Tempo para negatificação PCR	Korea University Guro Hospital
NCT04328285	Ainda não recrutando	30 março 2020 / 30 novembro 2020	ECR	Profissionais da saúde que tiveram contato com pacientes com Covid-19 (1.200)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: placebo Comparador 2: lopinavir + ritonavir	Proporção de pacientes com PCR positivo para Covid-19	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne
NCT04328961	Ainda não recrutando	março 2020 / outubro 2020	ECR	Participantes que tiveram contato próximo com pacientes com Covid-19 (2.000)	Hidroxicloroquina	Ácido ascórbico (vitamina C)	Proporção de pacientes com PCR positivo para Covid-19	University of Washington
NCT04329832	Ainda não recrutando	1º abril 2020 / 31 dezembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado ou suspeito de Covid-19 (300)	Hidroxicloroquina	Azitromicina	Escala de desfechos da Organização Mundial da Saúde	Intermountain Health Care, Inc.
NCT04329611	Ainda não recrutando	8 abril 2020 / 31 agosto 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (1.660)	Hidroxicloroquina	Placebo	Desfecho composto: necessidade de hospitalização, de ventilação mecânica ou morte	Individual
NCT04307693	Recrutando	11 março 2020 / maio 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (150)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: lopinavir + ritonavir Comparador 2: nenhuma intervenção	Detecção/Carga viral Tempo para melhora clínica Tempo para morte, UTI ou ventilação mecânica Progressão para suplementação de O2 Eventos adversos	Asan Medical Center
NCT04318444	Ainda não recrutando	Março 2020 / março 2020	ECR	Participantes que possuíram contato domiciliar ou sem serviços hospitalares com pacientes com Covid-19 (1600)	Hidroxicloroquina	Placebo	Número de casos com infecção por Covid-19 Número de casos com sintomas de infecção por Covid-19	Columbia University
NCT04303507	Ainda não recrutando	abril 2020 / abril 2021	ECR	Participantes sem diagnóstico prévio de Covid-19	Hidroxicloroquina cloroquina	Placebo	Duração Covid-19 Número de casos assintomáticos	University of Oxford

				(40.000)			Número de casos sintomáticos Gravidade de sintomas	
NCT04315896	Ainda não recrutando	23 março 2020 / 22 março 2021	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 e quadro respiratório grave (500)	Hidroxicloroquina	Placebo	Mortalidade por todas as causas Duração da hospitalização Necessidade de ventilação mecânica Eventos adversos	Sanofi
NCT04323631	Ainda não recrutando	março 2020 / dezembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (1.116)	Hidroxicloroquina	Nenhum tratamento	Número de participantes com infecção grave ou morte	Rambam Health Care Campus
NCT04318015	Ainda não recrutando	1º abril 2020 / 31 março 2021	ECR	Profissionais da saúde que tiveram contato com pacientes com Covid-19 (400)	Hidroxicloroquina	Placebo	Número de infecções sintomáticas Absentéismo Complicações	National Institute of Respiratory Diseases, Mexico / Sanofi
NCT04316377	Recrutando	23 março 2020 / 25 março 2023	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19, hospitalizados e quadro respiratório grave (202)	Hidroxicloroquina	Tratamento usual	Mortalidade Duração da hospitalização Necessidade de ventilação mecânica Necessidade de UTI Detecção/Carga viral	University Hospital, Akershus
NCT04319900	Recrutando	5 março 2020 / 25 junho 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (100)	Cloroquina + favipiravir	Favipiravir	Tempo para melhora dos sintomas	Beijing Chao Yang Hospital
NCT04321616	Ainda não recrutando	26 março 2020 / novembro 2020	ECR	Pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de Covid-19 (700)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: remdesivir Comparador 2: nenhum tratamento	Mortalidade por todas as causas Necessidade de UTI Necessidade de ventilação mecânica	Oslo University Hospital
NCT04308668	Recrutando	17 março / maio 2020	ECR	Pacientes expostos a algum caso de Covid-19 (3.000)	Hidroxicloroquina	Placebo	Número de participantes com Covid-19	University of Minnesota

							Gravidade dos casos Hospitalização Mortalidade Descontinuação/Saída do estudo	
NCT04321993	Ainda não recrutando	março 2020 / julho 2021	ECNR	Pacientes hospitalizados com Covid-19 e doença moderada/grave (1.000)	Hidroxicloroquina	Comparador 1: lopinavir + ritonavir Comparador 2: baricitinibe Comparador 3: sarilumabe	Estado clínico Mortalidade Duração da doença	Nova Scotia Health Authority
ChiCTR2000030718	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (80)	Hidroxicloroquina	Nenhum tratamento	Mortalidade Gravidade de quadro respiratório Tempo para remissão Detecção/Carga viral Duração de suporte com O2	Hubei Clinical Research Center for Emergency and Resuscitation
ChiCTR2000029988	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 e quadro grave (80)	Cloroquina	Nenhum tratamento	Mortalidade por todas as causas Duração da hospitalização Duração de internação na UTI Duração de ventilação mecânica	Hubei Clinical Research Center for Emergency and Resuscitation
ChiCTR2000029939*	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (100)	Cloroquina	Nenhum tratamento	Mortalidade específica Duração da hospitalização	HwaMei Key Research Fund (2020HMZD18)
ChiCTR2000029899/ ChiCTR2000029898	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (100)	Hidroxicloroquina	Cloroquina	Tempo para "cura" Mortalidade por todas as causas	Peking University Third Hospital

ChiCTR2000029868	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (200)	Hidroxicloroquina	Nenhum tratamento	Deteção/Carga viral	SPH SHANGHAI ZHONGXI PHARMACEUTICAL CO., LTD
ChiCTR2000029741	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (112)	Hidroxicloroquina	Lopinavir + ritonavir	Duração da hospitalização Proporção de casos graves Mortalidade	Sun Yat-Sen University
ChiCTR2000029740	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (78)	Hidroxicloroquina	Nenhum tratamento	Deteção/Carga viral	The First Hospital of Peking University
ChiCTR2000029542	Recrutando	Não relatado	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (20)	Cloroquina	Nenhum tratamento	Mortalidade por todas as causas Duração de internação na UTI Duração da hospitalização	Sun Yat sen Memorial Hospital of Sun Yat sen University
NCT04321278	Recrutando	23 março 2020 / 30 agosto 2020	ECR	Participantes com diagnóstico provável ou confirmado de Covid-19 (440)	Hidroxicloroquina	Hidroxicloroquina + azitromicina	Estado clínico Mortalidade por todas as causas Duração da hospitalização No. dias sem ventilação mecânica	Hospital Israelita Albert Einstein
NCT04303299	Ainda não recrutando	15 março 2020 / 30 novembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (80)	Oseltamivir + cloroquina	Diferentes combinações de oseltamivir, + darunavir + lopinavir + faviparivir	Deteção/Carga viral Mortalidade Número de dias com ventilação mecânica	Rajavithi Hospital
NCT04322123	Ainda não recrutando	6 abril 2020/30 agosto 2020	ECR	Participantes com diagnóstico provável ou confirmado de Covid-19 (630)	Hidroxicloroquina	Hidroxicloroquina + azitromicina	Estado clínico Mortalidade por todas as causas Duração da hospitalização Necessidade de intubação	Hospital do Coração

NCT04324463	Ainda não recrutando	1º abril 2020 / 30 setembro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (1.500)	Cloroquina + azitromicina	Nenhuma intervenção	Admissão hospitalar ou morte Necessidade de ventilação mecânica ou morte	Population Health Research Institute
NCT04304053	Recrutando	18 março 2020 / 15 junho 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (3.040)	Hidroxicloroquina + darunavir	Nenhuma intervenção	Incidência de casos de Covid-19 em contatos	Fundacio Lluita Contra la SIDA
NCT04322396	Ainda não recrutando	1º abril 2020 / 31 outubro 2020	ECR	Participantes com diagnóstico confirmado de Covid-19 (226)	Hidroxicloroquina + azitromicina	Placebo	Estado clínico Mortalidade Duração da hospitalização	Chronic Obstructive Pulmonary Disease Trial Network, Denmark
NCT04323527	Recrutando	23 março 2020 / 31 agosto 2020	ECR	Participantes com diagnóstico provável ou confirmado de Covid-19 (440)	Cloroquina (baixa dose)	Cloroquina (alta dose)	Mortalidade Duração da hospitalização Duração da ventilação mecânica	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado

ANEXO 4

Julgamento detalhado do risco de viés dos estudos comparativos não randomizados, utilizando a ferramenta ROBINS-I [Stern 2016].

Domínio	Gautret 2020a	Geleris 2020	Huang 2020	Magagnoli 2020	Rosenberg 2020	Mallat 2020	Yu 2020
Viés devido a fatores de confusão	<p>Risco sério de viés</p> <p>A média de idade dos participantes na linha de base foi de 51,2 anos (desvio-padrão 18,7) no grupo hidroxiclороquina e 37,3 (desvio-padrão 24,0) anos no grupo controle. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p < 0,06$) porém não se pode ignorar o fato de que houve um desbalanço importante neste fator prognóstico.</p> <p>O fato de a média de idade ser maior no grupo intervenção pode indicar que foi</p>	<p>Risco moderado de viés</p> <p>Para tentar minimizar o impacto da ausência de randomização, foi realizada uma análise com escores de propensão considerando fatores confundidores demográficos, clínicos, laboratoriais e uso de medicamentos.</p>	<p>Risco crítico de viés</p> <p>Foi apresentado um quadro mostrando balanço entre os grupos quanto a algumas características. No entanto, havia desbalanço quanto ao tempo para o início do tratamento.</p>	<p>Risco crítico de viés</p> <p>Foi apresentado um quadro mostrando balanço entre os grupos quanto a algumas características. No entanto, variáveis importantes, como saturação de oxigênio, provas hepáticas, hemograma e provas infamatórias estavam distribuídas de modo heterogêneo entres os grupos.</p>	<p>Risco moderado de viés</p> <p>Havia um desbalanço entre os grupos quanto a presença de comorbidades. A análise do desfecho principal (mortalidade hospitalar) foi ajustada para este fator.</p>	<p>Risco crítico de viés</p> <p>Foi apresentado um quadro mostrando balanço entre os grupos quanto a algumas características. No entanto, variáveis importantes, como nível de dímero D e comorbidades, estavam distribuídos de modo heterogêneo entres os grupos.</p> <p>As análises ajustadas não consideraram estes fatores.</p>	<p>Risco moderado de viés</p> <p>Foi apresentado um quadro mostrando um balanço na ocorrência de algumas características dos dois grupos no início do estudo. Foram feitas análises ajustadas considerando os principais fatores.</p>

dada a preferência à inclusão de participantes com outros fatores de risco no grupo tratamento

<p>Viés relacionados à seleção dos participantes no estudo</p>	<p>Risco crítico de viés</p> <p>O grupo intervenção foi recrutado em um centro único (<i>“The Méditerranée Infection University Hospital Institute in Marseille”</i>) e o grupo controle foi recrutado em outros centros (<i>“Controls without hydroxychloroquin e treatment were recruited in Marseille, Nice, Avignon and Briançon centers, all located in South France”</i>).</p> <p>Esta característica aumenta consideravelmente e o risco de viés,</p>	<p>Risco moderado de viés</p> <p>Os participantes incluídos nos dois grupos foram selecionados de um mesmo hospital. Para a seleção, foram considerados todos os pacientes que preenchessem os critérios de inclusão atendidos em um determinado período.</p>	<p>Risco moderado de viés</p> <p>Os participantes incluídos nos dois grupos foram selecionados prospectivamente a partir de vários centros. Os critérios de inclusão e o processo de seleção dos participantes não estão claros.</p>	<p>Risco crítico de viés</p> <p>Os participantes incluídos nos três grupos foram selecionados a partir de um mesmo hospital, sem descrição sobre o processo de seleção. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses. A seleção para o estudo estava fortemente relacionada tanto à intervenção quanto ao desfecho.</p>	<p>Risco moderado de viés</p> <p>Os participantes incluídos em todos os grupos foram selecionados a partir de vários hospitais, por meio de um processo aleatório a partir de um banco único de dados laboratoriais (teste Covid-19 positivo).</p>	<p>Risco moderado de viés</p> <p>Os participantes incluídos nos dois grupos foram selecionados a partir de um único hospital, por meio de um processo consecutivo.</p>	<p>Risco crítico de viés</p> <p>Os participantes incluídos nos dois grupos foram selecionados de um mesmo hospital, sem descrição sobre o processo de seleção. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses. A seleção para o estudo estava fortemente relacionada tanto à intervenção quanto ao desfecho.</p>
--	---	---	--	---	--	--	--

pois as cointervenções e as condições dos centros podem ser bem distintas, gerando um desbalanço entre os grupos na linha de base e durante a evolução do estudo.

Viés na classificação das intervenções	<p>Risco baixo de viés</p> <p>O estudo foi prospectivo e aparentemente não houve risco associado a classificação das intervenções.</p>	<p>Risco moderado de viés</p> <p>O hospital adotava recomendação contendo um esquema específico de uso de cloroquina.</p>	<p>Risco crítico de viés</p> <p>O estudo foi prospectivo e a dose diária de hidroxicloroquina foi padronizada entre 500mg e 1.000mg. No entanto, aparentemente, esta padronização não ocorreu no grupo controle.</p>	<p>Risco crítico de viés</p> <p>O estudo foi retrospectivo e há alta probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas.</p> <p>As doses e o tempo de uso dos medicamentos não foram apresentados.</p>	<p>Risco moderado de viés</p> <p>Os autores detalharam a dose diária de medicamentos em todos os grupos. A maioria dos participantes do grupo hidroxicloroquina, recebeu dose diária de ataque de 400 a 800mg e dose de manutenção de 200mg a 400mg. No entanto, como o estudo foi retrospectivo, não é possível afastar um risco de viés</p>	<p>Risco crítico de viés</p> <p>O estudo foi retrospectivo e há alta probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas.</p>	<p>Risco crítico de viés</p> <p>O estudo foi retrospectivo e há alta probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas.</p>
--	---	--	---	--	--	--	--

							associado a erros na classificação das intervenções.
Viés devido a desvio das intervenções	Risco sério de viés Estudo aberto, no qual seis dos 26 pacientes (23%) do grupo hidroxiclороquina também receberam azitromicina como cointervenção. Além disso, cointervenções não foram controladas e provavelmente não foram distribuídas de modo homogêneo entre os grupos de intervenção comparados	Risco crítico de viés Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções recebidas após a inclusão, à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento.	Risco sério de viés Este foi um estudo prospectivo, mas há probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções recebidas após a inclusão, à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento.	Risco crítico de viés Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções, à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento.	Risco crítico de viés Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções, à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento.	Risco crítico de viés Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções, à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento.	Risco crítico de viés Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções, à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento. Foi identificado, por exemplo, desbalanço entre os grupos quanto ao uso de interferon.
Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Risco sério de viés Seis dos 26 pacientes (23%) do grupo hidroxiclороquina não foram analisados para o desfecho relatado. Apesar de terem	Risco baixo de viés Os resultados referentes às coortes avaliadas estavam aparentemente completos.	Risco moderado de viés Houve um desbalanço entre os grupos quanto à perda de participantes: 15,5% no grupo hidroxiclороquina	Risco baixo de viés Os dados das coortes selecionadas estavam aparentemente completos.	Risco baixo de viés Os dados das coortes selecionadas estavam aparentemente completos.	Risco baixo de viés Os dados das coortes selecionadas estavam aparentemente completos.	Risco baixo de viés Os dados das coortes selecionadas estavam aparentemente completos.

sido relatados como “perdas”, o autor parecer ter realizado uma análise *per protocol* da intervenção.

e 3,3% no grupo controle.

Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Risco de viés moderado Estudo aberto. Não foi descrito quem realizou a avaliação dos desfechos. Apesar de o desfecho ser laboratorial, os procedimentos de coleta dos <i>swabs</i> podem ser diferentes a depender do conhecimento sobre a alocação do participante.	Risco moderado de viés É pouco provável que a avaliação de um dos componentes do desfecho primário (morte) tenha sido influenciada pelo conhecimento sobre a intervenção recebida pelos participantes do estudo. No entanto, esta probabilidade é maior para o outro componente (intubação)	Risco moderado de viés É pouco provável que a avaliação dos desfechos principais (tempo para e porcentagem de negatização da carga viral) tenha sido influenciada pelo conhecimento sobre a intervenção recebida pelos participantes do estudo.	Risco moderado de viés É pouco provável que a avaliação dos desfechos (morte e necessidade de ventilação mecânica) tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida pelos participantes do estudo.	Risco moderado de viés É pouco provável que a avaliação do desfecho principal (morte hospitalar) tenha sido influenciada pelo conhecimento sobre a intervenção recebida pelos participantes do estudo. No entanto, esta probabilidade é maior para os demais desfechos. Os autores referiram dificuldade na mensuração de desfechos pelo caráter da pandemia	Risco moderado de viés É pouco provável que a avaliação do desfecho principal (tempo para negatização da carga viral) tenha sido influenciada pelo conhecimento sobre a intervenção recebida pelos participantes do estudo, mas esta probabilidade é maior para os demais desfechos	Risco moderado de viés É pouco provável que a avaliação do desfecho principal (morte) tenha sido influenciada pelo conhecimento sobre a intervenção recebida pelos participantes do estudo, mas esta probabilidade é maior para os demais desfechos
---	---	--	--	--	---	--	--

Viés relacionado ao relato dos desfechos	Risco sério de viés Desfechos clínicos planejados não foram relatados e o <i>time-point</i> principal relatado no estudo (6 dias) não foi planejado no protocolo disponível [EU Clinical Trials Register 2020-000890-25].	Risco crítico de viés O protocolo do estudo não foi identificado e/ou não estava disponível e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	Risco crítico de viés O protocolo do estudo não foi identificado e/ou não estava disponível e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	Risco crítico de viés O protocolo do estudo não foi identificado e/ou não estava disponível e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	Risco crítico de viés O protocolo do estudo não foi identificado e/ou não estava disponível e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	Risco crítico de viés O protocolo do estudo não foi identificado e/ou não estava disponível e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.	Risco crítico de viés O protocolo do estudo não foi identificado e/ou não estava disponível e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.
--	---	---	---	---	---	---	---

-
- Risco baixo de viés: o estudo é comparável a um estudo randomizado bem conduzido com relação ao domínio avaliado.
 - Risco moderado de viés: o estudo é bom para um estudo não randomizado, mas não pode ser considerado comparável a um estudo randomizado bem conduzido com relação ao domínio avaliado.
 - Risco sério de viés: o estudo tem limitações importantes
 - Risco crítico de viés: o estudo é muito problemático para fornecer qualquer evidência útil sobre os efeitos da intervenção.
 - Sem informações: não há informações suficientes para permitir o julgamento.
-

ANEXO 5
Sumário dos resultados e certeza no conjunto final das evidências (GRADE)

Hidroxicloroquina ou cloroquina versus terapia padrão para Covid-19						
Paciente ou população: Covid-19		Cenário: Pacientes hospitalizados		Intervenção: Hidroxicloroquina /cloroquina		Comparador: Terapia padrão
Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com terapia padrão	Risco com HCQ/CQ				
Negativação da carga viral (PCR) em 7 dias	-	-	RR: 0,94 IC95%: 0,78 a 1,13	180 (2 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	-
Melhora clínica global após 28 dias	-	-	RR: 0,90; IC 95%: 0,70 a 1,15	150 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	-
Tempo até melhora clínica	-	-	HR: 1,01; IC9%: 0,59 a 1,74	150 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	-
Necessidade de ventilação mecânica	-	-	RR: 1,51; IC95%: 0,63 a 3,84	793 (3 estudos não randomizados)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,c,d,e,f}	Três coortes retrospectivos avaliaram este desfecho [Magagnoli 2020; Mallat 2020; Rosenberg 2020]. A metanálise foi imprecisa, incluindo tanto estimativas de redução quanto de aumento do risco com o uso de hidroxicloroquina
Melhora radiológica após 3 a 5 dias	-	-	RR: 1,15; IC95%: 0,58 a 2,29	92 (2 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	-

Hidroxicloroquina ou cloroquina *versus* terapia padrão para Covid-19

Paciente ou população: Covid-19 **Cenário:** Pacientes hospitalizados **Intervenção:** Hidroxicloroquina /cloroquina **Comparador:** Terapia padrão

Desfechos	Efeitos absolutos antecipados* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com terapia padrão	Risco com HCQ/CQ				
Tempo de hospitalização	-	-	-	-	-	Os resultados dos estudos foram inconsistentes: dois estudos sugeriram um benefício [Rosenberg 2020; Yu 2020] e dois não identificaram qualquer benefício [Huang 2020; Mallat 2020]. Optou-se por não realizar metanálise considerando as incertezas associadas a validade deste tipo de síntese quantitativa para dados com distribuição não normal, e a falta de padronização de métodos validados para transformar as medidas apresentadas em médias e desvio-padrão.
Eventos adversos	-	-	RR: 2,75; IC95%: 1,42 a 5,33	242 (3 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b}	-
Mortalidade	-	-	1,03 IC 95%: 0,42 a 2,52	1794 (6 estudos não randomizados)	⊕○○○ MUITO BAIXA _{a,c,d,e,f}	Três ECR (n = 242) não observaram mortes em nenhum dos grupos [Chen 2002a; Chen 2020b; Tang 2020].

* 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 PCR: *Polymerase Chian Reaction* (reação e polimerase em cadeia)

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

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

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

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

Explicações para redução da certeza das evidências

- Alto risco de viés dos estudos. Redução de dois níveis (-2)
- Imprecisão (pequeno tamanho amostral e/ou baixo número de eventos e/ou amplo intervalo de confiança). Redução de um nível (-1)
- Inconsistência entre os estudos. Redução de um nível (-1)
- Existência de potenciais fatores de confusão
- Gradiente dose-resposta não avaliado
- Pequena magnitude do efeito