

CAATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

NOTA TÉCNICA

**Eficácia, efetividade e segurança
da hidroxiclороquina no tratamento
da COVID-19: revisão sistemática e
meta-análise**

**Belo Horizonte - MG
Junho - 2020**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



UFMG

Junho de 2020. CCATES.

DOI: <http://dx.doi.org/10.13140/RG.2.2.29697.68964/3>

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão em saúde, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Carolina Maria Fontes Ferreira Nader

Carolina Zampirolli Dias

Lucas Lima Tôrres

Vânia Eloisa de Araújo

Carlos Ernesto Ferreira Starling

Augusto Afonso Guerra-Junior

Francisco de Assis Acurcio

Juliana Alvares-Teodoro

EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DA HIDROXICLOROQUINA NO TRATAMENTO DA COVID-19: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

RESUMO

Introdução: O Brasil passou a ser o novo epicentro da pandemia e recente diretriz do Ministério da Saúde recomenda tratamento precoce com hidroxicloroquina (HCQ) para pacientes com COVID-19. **Objetivo:** Avaliar a eficácia, efetividade e segurança da hidroxicloroquina para tratar a COVID-19. **Métodos:** Realizou-se uma busca sistemática nas bases Cochrane, MEDLINE via Pubmed, EMBASE e LILACS. Incluiu-se ensaios clínicos, coortes e caso-controle, com pacientes hospitalizados e com grupo comparador, publicados em revistas indexadas revisadas por pares. **Resultados:** Foram selecionados seis estudos, dois ensaios clínicos, quatro coortes. Realizou-se meta-análise com três estudos que não apresentaram heterogeneidade significativa. A mortalidade e a ocorrência de eventos adversos graves foram maiores entre os pacientes que utilizaram a hidroxicloroquina. **Conclusão:** Ainda na ausência de um estudo robusto que comprove a eficácia da hidroxicloroquina, os estudos existentes demonstraram que os pacientes dos grupos que utilizaram o medicamento apresentaram desfecho de segurança desfavorável. Seguindo o princípio da não-maleficência, a hidroxicloroquina deve ser restrita até que sua eficácia ou efetividade sejam comprovadas, superando os riscos.

Palavras-chave: Revisão Sistemática. Coronavírus. Hidroxicloroquina. Eficácia. Efetividade.

ABSTRACT

Introduction: Brazil has become the new pandemic epicenter and a recent guideline from the Ministry of Health recommends early treatment with hydroxychloroquine (HCQ) for patients with COVID-19. **Objective:** To evaluate the efficacy, effectiveness, and safety of hydroxychloroquine to treat COVID-19. **Methods:** A systematic search was performed on the Cochrane, MEDLINE via Pubmed, EMBASE and LILACS databases. The inclusion criteria for the studies were: clinical trials, cohorts and case-control, with hospitalized patients and a comparator group, published in indexed peer-reviewed journals. **Results:** Six studies were selected, two clinical trials and four cohorts. A meta-analysis was performed with three studies that did not show significant heterogeneity. Mortality and the occurrence of serious adverse events were higher among patients who used hydroxychloroquine. **Conclusion:** In the absence of a robust study that proves the efficacy of hydroxychloroquine, existing studies have shown that patients in the groups that used the drug had an unfavorable safety outcome. Following the principle of non-maleficence, hydroxychloroquine must be restricted until its efficacy or effectiveness is proven, overcoming the risks.

Keywords: Systematic Review. Coronavirus. Hydroxychloroquine. Efficacy. Effectiveness.

INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19, doença causada pelo novo coronavírus, constitui a maior crise de saúde pública global desta geração, dado o aumento exponencial do número de casos e de mortes causados pela doença na Europa, Estados Unidos e, mais recentemente, na América Latina.¹⁻⁷ Com complexidades socioeconômicas, políticas e geográficas, o Brasil passou a ser um dos países mais afetados no mundo e o novo epicentro da pandemia, com a maior taxa de transmissão identificada, mesmo com subnotificações e atrasos maiores que dez dias para a confirmação de óbitos.⁸⁻¹¹ A gravidade da pandemia tornou a busca por medicamentos seguros e eficazes para o tratamento da COVID-19 em uma demanda global prioritária e urgente.^{2,12-14} Desde o início da pandemia, vários medicamentos vêm sendo testados para tratar a COVID-19, entretanto, a maioria dos estudos apresentaram limitações, como pequeno tamanho amostral e ausência de grupo controle, gerando incertezas e dificultando a extrapolação dos resultados para a população geral.^{3,4} No entanto, o uso massivo da hidroxicloroquina (HCQ) para tratar a COVID-19 tem sido realizado em vários países, mesmo perante à ausência de evidências robustas e com conhecimento do risco de fatalidades, advindo de prolongamento do intervalo QT e arritmias graves. Ainda como consequência, houve redução dos estoques do medicamento, expondo a população às complicações da automedicação e afetando a disponibilidade para pacientes com lúpus ou artrite reumatoide.^{12,15-22}

A busca de um tratamento para a COVID-19 levou a demanda por estudos, resultando na condução de diversos ensaios clínicos.^{23,24} Até o momento, existem cerca de 25 fármacos em estudo para tratar a COVID-19, com ao menos dez sendo investigados em ensaios clínicos, mas a maioria ainda não divulgou seus resultados.^{2,13,15} Em vários países, foi aprovada a prescrição de medicamentos, como remdesivir, lopinavir/ritonavir (LPV/RTV), plasma convalescente, uma globulina hiperimune, entre outros. No Brasil, uma diretriz do Ministério da Saúde passou a recomendar o tratamento com HCQ ou cloroquina (CQ) e azitromicina para tratamento precoce, mesmo em casos leves.²⁵ A tendência amplamente difundida em disponibilizar e acelerar a aprovação de tratamentos com eficácia não comprovada pode acarretar em danos injustificáveis na ausência de benefícios concretos ao paciente, além de onerar sistemas de saúde já sobrecarregados, em meio à crise econômica sem precedentes. O emprego inapropriado dos recursos à saúde, que já são limitados, pode retirar o foco de medidas efetivas para o tratamento dos casos graves, como operacionalizar novos leitos de Unidade de Terapia

Intensiva (UTI) e a compra de equipamentos de ventilação mecânica, além de medidas para o controle da pandemia, envolvendo implementação de políticas de proteção social.^{15,24,26–28}

Considerando o ritmo acelerado de publicações, uma revisão sistemática que sintetize e interprete os riscos e benefícios da HCQ no tratamento da COVID-19, de forma imparcial, é primordial para guiar a prática clínica baseada em evidências, a tomada de decisões em saúde e a elaboração de estratégias de enfrentamento à pandemia.^{24,29} Nesse contexto, o objetivo dessa revisão sistemática com meta-análise é avaliar a eficácia, efetividade e segurança da HCQ para tratar a COVID-19.

MÉTODOS

Foram seguidas as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*³⁰, o AMSTAR-2 (*Assessing the Methodological quality of Systematic reviews*)³¹, e o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)³², além de ter sido feito registro do protocolo de pesquisa na base *Open Science Framework* (OSF) (<https://osf.io/qd7hv/>).

Pergunta da Pesquisa e Critérios de elegibilidade

A pergunta de pesquisa foi estruturada de acordo com acrônimo PICOS:

P (população): indivíduos hospitalizados com diagnóstico confirmado de infecção por *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2);

I (intervenção): Hidroxicloroquina/cloroquina;

C (comparador): placebo, outro medicamento ativo e/ou esquema terapêutico, tratamento de suporte;

O (outcomes - desfechos): desfechos de eficácia, efetividade e segurança (detalhados adiante);

S (studies - estudos): ensaio clínico (controlado e randomizado, quasi-randomizado e não randomizado), coorte (retrospectiva e prospectiva) e caso-controle.

a. Tipos de participantes: indivíduos (adultos ou crianças) hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19. Participantes foram incluídos sem restrições quanto ao sexo, idade, gravidade da COVID-19 e presença de comorbidades.

b. Tipos de intervenção: hidroxicloroquina/cloroquina, associada ou não a azitromicina.

c. Tipos de estudos: foram incluídos estudos com resultados publicados em artigos científicos indexados em revistas revisadas por pares, com os delineamentos: ensaio clínico (controlado e randomizados, quasi-randomizado e não randomizado), coorte retrospectiva, coorte prospectiva e caso-controle, com texto completo disponível em inglês, espanhol ou português. Não foram incluídos estudos sem grupo comparador ou em que o único grupo comparador fosse outra dose do mesmo medicamento. Também não foram incluídos séries de casos e relatos de caso

Desfechos

Foram incluídos estudos que avaliassem pelo menos um dos seguintes desfechos:

Primários

1. Mortalidade relacionada à infecção por COVID-19;
2. Eventos adversos graves;
3. Síndrome respiratória aguda grave causada por COVID-19.

Secundários

1. Internação em unidade de terapia intensiva;
2. Eventos adversos não graves;
3. Qualidade de vida;
4. Necessidade de ventilação mecânica.

Terciários

1. Tempo de internação hospitalar;
2. Tempo de internação em unidade de terapia intensiva;
3. Tempo de depuração viral (cura virológica) após o início da terapia.

Estratégias de busca dos estudos

Busca eletrônica

Foi realizada busca sistemática por dois dos autores no dia 18/05/2020 nas bases de dados: *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, *Medical Literature Analysis and*

Retrieval System Online (MEDLINE) via Pubmed, Excerpta Medica database (EMBASE) e Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) (Apêndice 1).

Foram incluídas palavras-chave do *Medical Subject Heading (MeSH)*, dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e seus entre termos relacionados (Figura Suplementar 1). Outras fontes (literatura cinzenta e bases de registros) pesquisadas incluíram: *Open Grey, WHO Trial Registry Network: COVID-19 studies from the ICTRP database* e o *International Clinical Trials Register Platform (ICTRP), World Health Organization (WHO)*.

Busca manual

Foi realizada busca manual, nas publicações dos últimos dois meses, dos periódicos *New England Journal of Medicine (NEJM)*, *The Lancet*, *Journal of the American Medical Association (JAMA)* e *British Medical Journal (BMJ)*. Foram verificadas as referências dos estudos incluídos, utilizando o método snowballing.³³

Seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi feita cegamente por dois revisores independentes (LLT e JAT) e as divergências foram resolvidas por um terceiro (CMFF), em duas etapas. Na primeira, foram avaliados títulos e resumos, com pré-seleção de estudos elegíveis. Na segunda, foi avaliada a íntegra dos artigos pré-selecionados para confirmação de elegibilidade. O aplicativo online *Rayyan* foi utilizado no processo de seleção.³⁴ Para a meta-análise, foram incluídos estudos selecionados que apresentassem população e intervenção semelhantes e que avaliassem os desfechos primários.

Extração dos dados

A extração dos dados foi conduzida por três revisores (LLT, CMFF e CZD) e conferida por outros dois (JAT e VEA), conforme formulários de extração dos dados da Cochrane.³⁰

Avaliação crítica e do risco de viés nos estudos individuais

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foram realizadas por dois revisores independentes (LLT e CMFF) e um terceiro revisor (VEA) resolveu as divergências. Foram utilizadas ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como descrito abaixo:

- Ensaio clínico randomizado: ROB 2³⁵;
- Ensaio clínico não randomizado ou quasi-randomizado: ROBINS-I³⁰
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): Escala *New Castle Ottawa*.³⁶

Síntese dos resultados

Foram realizadas meta-análises, 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 até o evento”, foi utilizado o *odds ratio* para estudos retrospectivos, considerando um intervalo de confiança de 95%. Caso contrário, os resultados foram relatados narrativamente considerando estimativas de tamanho de efeito disponíveis e suas respectivas medidas de confiança e variância (medidas de dispersão, intervalos de confiança, valores de p).

O cálculo da heterogeneidade estatística foi realizado pelos testes qui quadrado e I^2 . Um valor de I^2 de 0<40% foi considerado como insignificante, de 30-60% como heterogeneidade moderada, 50- 90% como heterogeneidade substancial e 75-100% como heterogeneidade significativa.³⁰

Avaliação da qualidade das evidências e análises adicionais

Para avaliar a qualidade das evidências dos desfechos incluídos na meta-análise foi utilizado o sistema GRADE e a plataforma GRADEpro GDT para sintetizar os achados.^{37,38}

As análises de sensibilidade foram conduzidas para investigar as causas de qualquer heterogeneidade, excluindo um estudo por vez e registrando as modificações no I^2 e no valor de p.

RESULTADOS

As estratégias de busca recuperaram 789 publicações, que foram agrupadas no gerenciador de referências EndNote[®] para identificação e remoção de duplicatas, restando 639 títulos. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade permaneceram 9 artigos para leitura completa. Do total, três foram excluídos, com justificativas apresentadas na Figura 1. Foram incluídos seis estudos,

sendo um ECR aberto, um ensaio clínico aberto não randomizado, uma coorte prospectiva e três coortes retrospectivas. O fluxograma PRISMA mostra o processo de seleção dos estudos (Apêndice 2).

Os estudos foram realizados na França, EUA e China, por tempo de acompanhamento que variou de 14 a 60 dias. Cinco estudos apresentaram mais pacientes do sexo masculino, com a amostra variando de 42-72% de homens, e a mediana de idade variando de 45,1-68 anos. Apesar de terem sido selecionados apenas estudos que avaliassem pacientes hospitalizados, houve diferenças com relação à dose de HCQ utilizada e à gravidade da doença nos pacientes selecionados (Quadro 1).

Quadro 1 – Características dos estudos incluídos na revisão

Autor, ano	Desenho	População	Intervenções**	N total de pacientes (n por grupo)	Tempo de acompanhamento	n (%) de homens	Idade em anos (IIQ ou DP)	Centros	País de realização
Tang, 2020	ECR aberto sem cegamento	Pacientes com COVID-19	HCQ + tratamento padrão vs. Tratamento padrão	150 (75/75)	28 dias	82 (55%)	Média 46,1 (DP 14,7)	Multicêntrico (16 hospitais)	China
Gautret, 2020	Ensaio clínico aberto não randomizado	Pacientes com COVID-19	HCQ vs. HCQ + AZ vs. Controle	36 (14/6/16)	14 dias	15 (42%)	Média 45,1 (DP 22,0)	Multicêntrico (5 hospitais)	França
Geleris, 2020	Coorte prospectiva***	Pacientes com pneumonia moderada a grave (Sat O ₂ ≤ 94% em ar ambiente)	HCQ vs. Tratamento de suporte	1376 (811/565)	Média 22,5 dias	781 (57%)	NR*	Centro único	EUA
Mahévas, 2020	Coorte retrospectiva***	Pacientes adultos com necessidade de suplementação de oxigênio por máscara ou cânula nasal	HCQ vs. Tratamento padrão	173 (84/89)	Até o óbito, perda de seguimento ou fim do estudo	125 (72%)	Mediana 60 (IIQ 52-68)*	Multicêntrico (4 hospitais)	França
Rosenberg, 2020	Coorte retrospectiva****	Pacientes com COVID-19	HCQ + AZ vs. HCQ vs. AZ vs. Nenhum medicamento	1438 (735/271/211/221)	Até 42 dias	858 (60%)*	Mediana 63	Multicêntrico (25 hospitais)	EUA
Yu, 2020	Coorte retrospectiva	Pacientes adultos em estado crítico (necessidade de VM ou choque séptico ou outra condição que levasse à UTI)	HCQ + tratamento padrão vs. Tratamento padrão	550 (48/502)	Até 60 dias	344 (62,5%)	Mediana 68 (IIQ 59-77)	Centro único	China

* Diferenças significativas ($p < 0,05$) na comparação entre grupos; ** Tratamento padrão, tratamento de suporte ou controle descritos na tabela 2; *** Pacientes pareados com o uso de *propensity score*; **** Análises multivariadas ajustadas para compensar diferenças entre grupos; ECR = Ensaio clínico randomizado; EUA = Estados Unidos da América; NR = Não relatado; DP = Desvio padrão; IIQ = Intervalo interquartil; HCQ = Hidroxicloroquina; AZ = Azitromicina, VM = Ventilação mecânica; UTI = Unidade de tratamento intensivo; TC = Tocilizumabe; LPV/RTV = Lopinavir/ritonavir; SARA = Síndrome do desconforto respiratório agudo.

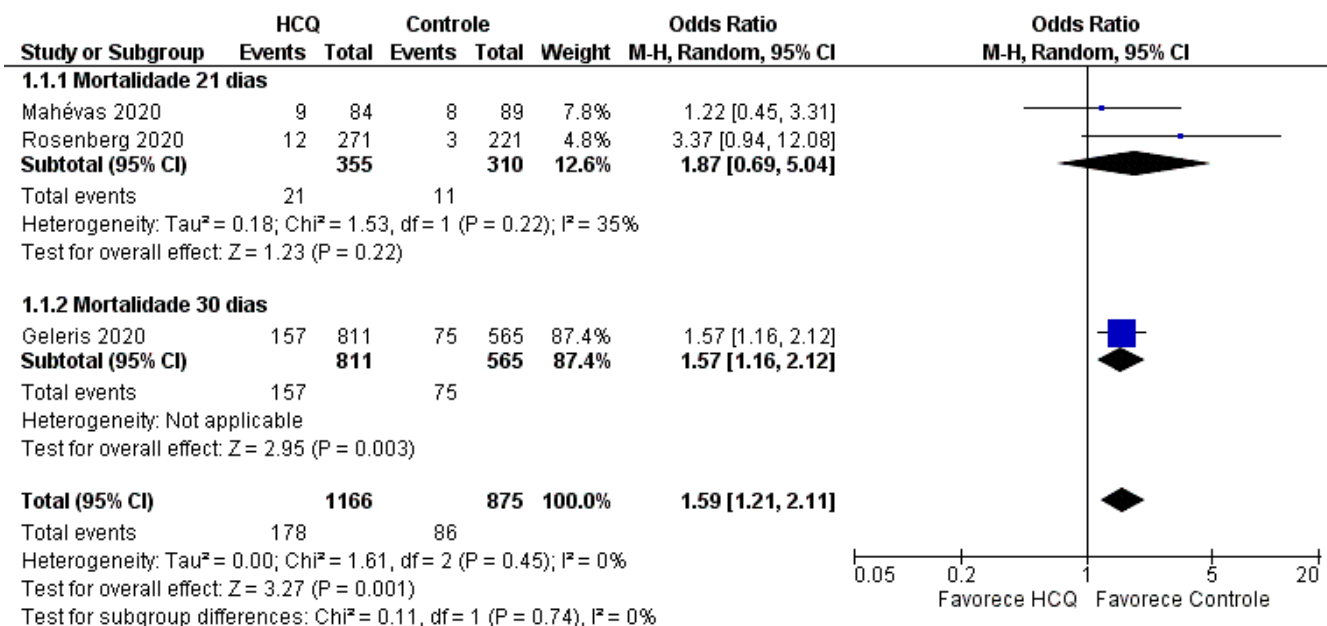
Os principais achados dos seis estudos incluídos encontram-se no Apêndice 3. Os resultados de três estudos foram incluídos na meta-análise.

Mortalidade relacionada à COVID-19:

Quatro coortes avaliaram a mortalidade por COVID-19. No estudo de Yu et al (2020), que incluiu somente pacientes em estado crítico, internados em UTI, o grupo HCQ apresentou menor mortalidade ($p < 0,001$).³⁹

Nos demais estudos não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos HCQ e controle.^{20,21,40} Como não apresentaram heterogeneidade significativa entre eles, foram agrupados em uma meta-análise. Na meta-análise, o uso da HCQ aumentou a mortalidade pela doença COVID-19 (OR 1,59; IC 95% 1,21-2,11), com tamanho de efeito $z = 3,27$ ($p < 0,001$) (Figura 1).

Figura 1 – Meta-análise dos estudos que avaliaram mortalidade por COVID-19.



Eventos adversos graves: Rosenberg et al²¹ avaliaram a ocorrência de eventos adversos graves, como parada cardíaca e arritmia, e observaram que o grupo tratado com HCQ teve maior risco de apresentar esses eventos ($p < 0,001$ para ambos). Tang et al⁴¹, em um ECR, observaram que o grupo tratado com HCQ apresentou mais infecções do trato respiratório inferior do que o grupo controle (Figura 2).

Eventos adversos não graves: Rosenberg et al²¹ observaram que o prolongamento do intervalo QT e anormalidades do ECG (evento composto que inclui arritmia e prolongamento do intervalo QT) foram significativamente mais comuns no grupo HCQ do que no grupo AZ ou nenhum medicamento ($p=0,006$ e $p<0,001$, respectivamente).²¹

Necessidade de ventilação mecânica: nos dois artigos que avaliaram esse desfecho, a necessidade de ventilação mecânica foi maior no grupo HCQ do que no grupo controle, mas os autores não relatam se a diferença é estatisticamente significativa.^{20,21}

Tempo de internação hospitalar: Rosenberg et al²¹ avaliou o tempo total de internação e encontrou tempo maior no grupo HCQ, sem relatar se houve significância estatística.²¹ Yu et al³⁹ avaliaram o tempo de internação dos pacientes que evoluíram para o óbito, que foi maior no grupo HCQ ($p=0,027$).³⁹

Cura virológica: Gautret et al⁴² avaliaram a taxa de cura viral (negativação do teste) em seis dias e observou que a taxa foi maior no grupo HCQ que no controle ($p<0,001$).⁴² Tang et al⁴¹ avaliaram o mesmo em 28 dias e não encontraram diferença significativa entre os grupos.⁴¹

Risco de Viés e qualidade metodológica

As tabelas com as avaliações do risco de viés encontram-se no Apêndice 4. O risco de viés do ECR foi alto nos domínios de outros desfechos, quanto ao cegamento dos participantes e dos pesquisadores, e na avaliação geral de outros desfechos (exceto mortalidade).⁴¹ O ensaio clínico não randomizado apresentou baixa qualidade metodológica.⁴² As quatro coortes analisadas apresentaram alta qualidade metodológica.^{20,21,39,40}

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade das evidências, avaliada da pelo método GRADE, obteve qualidade muito baixa a baixa para o desfecho de mortalidade, baixa para o desfecho de eventos cardiovasculares e muito baixa para eventos respiratórios (Apêndice 5).

DISCUSSÃO

Desde o início da pandemia da COVID-19, a busca por um tratamento eficaz e seguro tem sido incessante. No entanto, até o momento, não existe nenhum tratamento específico com eficácia e segurança comprovadas. A HCQ, um medicamento imunomodulador, tradicionalmente usada para tratar malária e doenças reumáticas, tem sido usada mundialmente por mais de 70 anos e é parte da lista de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS); custa pouco e tem perfil clínico de segurança estabelecido para as doenças que é recomendado. Entretanto, até o momento, a eficácia, efetividade e segurança da HCQ para o tratamento da COVID-19 continuam incertos.⁴³

Os primeiros estudos publicados sugeriram atividade antiviral da HCQ *in vitro* e *in vivo*. No entanto, esses estudos apresentavam consideráveis problemas metodológicos, com presença de importantes vieses, como tamanho limitado de pacientes, seleção não aleatória, e análise de desfechos secundários. Os possíveis benefícios apontados pelos estudos iniciais, somados a pronunciamentos públicos em defesa da HCQ, estimularam o otimismo do público em relação a HCQ e a busca por melhores evidências científicas.^{44,45}

Nesta revisão sistemática, a proposta foi de avaliar as mais recentes evidências acerca da eficácia, efetividade e segurança da HCQ no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19. A inclusão de estudos, publicados em revistas indexadas e submetidos à avaliação por pares, que comparavam a HCQ com outros medicamentos e que avaliaram pacientes hospitalizados, buscou aumentar a homogeneidade e qualidade metodológica dos estudos incluídos.

A mortalidade por COVID-19, um desfecho primário, foi avaliada em quatro coortes incluídas nesta RS. Foi possível meta-analisar os resultados de três coortes, demonstrando maior chance de morte nos pacientes que usaram HCQ, com alta qualidade da evidência.^{20,21,40} A ocorrência de arritmias ventriculares e parada cardíaca também foram maiores em uso desses medicamentos. A coorte de Yu et al³⁹ não foi incluída na meta-análise por apresentar pacientes com características muito diferentes das demais – avaliou apenas pacientes criticamente enfermos, internados em UTI – o que comprometeria a homogeneidade da análise. Uma outra diferença entre o estudo de Yu e as demais coortes foi a menor dose de HCQ utilizada. Nele, foi observada menor mortalidade no grupo em uso de HCQ.³⁹

Apesar do longo tempo de utilização da HCQ/CQ para tratar outras doenças, com efeitos colaterais conhecidos e, em geral, toleráveis, o limite entre a dose terapêutica e a dose tóxica é muito estreito, tornando o uso *off label* e a automedicação muito arriscados, com alterações cardiovasculares que podem levar à morte.^{44,46}

A avaliação dos eventos arritmia, arritmia ventricular especificamente, parada cardíaca e infecção do trato respiratório superior, apontou para maior risco de ocorrência de EA graves em pacientes em uso de HCQ.^{21,41} Rosenberg et al²¹ apontam para um risco significativamente maior de ocorrência de prolongamento do intervalo QT e de anormalidades no ECG (evento composto por arritmias e prolongamento do intervalo QT) nos pacientes em uso de HCQ.²¹ Considera-se essa probabilidade ainda maior em pacientes idosos e com cardiopatias, que utilizam múltiplos medicamentos, com possíveis interações medicamentosas, além de consistirem em grupo de risco para COVID-19, com maior chance de desenvolver complicações e a forma grave da doença, a Síndrome da Angústia Respiratória Grave (SARA).^{21,44,47} Esses casos requerem ainda maior cautela na associação de medicamentos à HCQ/CQ. O estudo de Borba et al demonstrou que a CQ em alta dose não deve ser usada em pacientes graves, pois apresenta letalidade mais elevada e efeitos colaterais, como aumento do intervalo QT, que podem ser ainda mais graves em associação com azitromicina e oseltamivir.⁴⁸

Gautret et al⁴² avaliaram a taxa de cura virológica em seis dias e encontraram melhores resultados em pacientes em uso de HCQ.⁴² Trata-se, no entanto, de desfecho terciário avaliado por ensaio clínico não randomizado, com baixa qualidade metodológica e alto risco de viés, comprometendo a interpretação dos resultados. Os primeiros estudos, sobre os efeitos da CQ e seus derivados para tratar a COVID-19, avaliaram a taxa de depuração viral. Mas não se sabe a real importância clínica deste desfecho substituto.⁴⁵

Esta revisão sistemática apresenta algumas limitações. Visando aumentar a qualidade dos estudos incluídos, foram selecionados apenas artigos publicados em revistas indexadas, excluindo-se *preprints*, e conseqüentemente não abrangendo estudos mais recentes ainda não revisado por pares, um processo que demanda tempo. Houve heterogeneidade entre os estudos com relação ao grupo comparador para a avaliação da HCQ. Os pacientes do grupo controle (ou tratamento padrão) dos estudos de Tang et al⁴¹ e Yu et al³⁹ receberam outros medicamentos antivirais, como exemplo, LPV/RTV, umifenovir e oseltamivir.^{39,41} Outros estudos não

especificaram quais medicamentos foram utilizados como tratamento padrão e em Rosenberg et al²¹ foram utilizados medicamentos para tratamento de sintomas.^{20,21,40,42} Como os desfechos primários foram avaliados por estudos observacionais, existe a possibilidade da ocorrência de fatores de confusão não mensurados, embora os estudos tenham ajustado as análises por potenciais fatores de confusão ou utilizados escore de propensão para eliminar tais fatores. Um efeito dose-dependente também não foi avaliado e não se pode afirmar uma relação causa e efeito entre o medicamento e a mortalidade. Os dados foram avaliados apenas em pacientes hospitalizados, não podendo ser extrapolado para casos ambulatoriais. Não houve também uma padronização de mensuração e classificação das arritmias entre os estudos, tornando mais difícil comparar esse desfecho. O tempo de acompanhamento variou amplamente e houve heterogeneidade de faixa etária e sexo entre os estudos, além da dose utilizada de HCQ. Assim sendo, devido à escassez de estudos mais robustos, há necessidade de avaliação cuidadosa dos resultados dos riscos e benefícios potenciais.

Como pontos fortes, esta revisão seguiu os protocolos da Cochrane em todo o processo de identificação, seleção e análise crítica de estudos, com alto rigor metodológico e foi registrada na plataforma OSF. As estratégias de busca foram altamente sensíveis, com buscas adicionais, manual e em bases de literatura cinzenta.

O processo acelerado de aprovação dos potenciais tratamentos para a COVID-19 em vários países, incluindo a HCQ, no cenário de pandemia, flexibilizou o processo de aprovação pelas agências de vigilância sanitária, tendo sido aceitos estudos com menor rigor metodológico que o usual. A *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória dos Estados Unidos, além de agências europeias e de vários outros países aprovaram o uso emergencial da HCQ ou CQ associada à azitromicina para tratar pacientes com COVID-19. Como não há comprovação de eficácia do medicamento, com evidências apontando questões sérias de segurança, os pacientes acabam sendo expostos a iatrogenias injustificadas, resultando em efeitos colaterais potencialmente fatais.^{15,20,24}

No Brasil, a HCQ inicialmente foi recomendada para o uso em pacientes hospitalizados com confirmação COVID-19 e a critério médico.⁴⁹ Posteriormente, o Ministério da Saúde divulgou uma nova diretriz orientando a associação de HCQ em casos leves e ambulatoriais, sem que os eventos adversos sejam monitorados de forma contínua, ficando a prescrição a critério do

médico, desde que com consentimento declarado do paciente.⁵⁰ Inversamente, o protocolo conjunto realizado pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) recomendam não usar a HCQ e outros medicamentos como rotina para tratar o COVID-19, mas ainda com nível de evidência baixo e recomendação fraca, devido à ausência de resultados de ECR duplo-cego, placebo-controlado.⁵¹ Da mesma forma, a Organização Pan-americana da Saúde (OPAS) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) não aconselham o uso da HCQ para tratar o COVID-19, sendo que a OMS inclusive suspendeu a utilização de HCQ/CQ na pesquisa multicêntrica que coordena devido às questões de segurança.^{14,52}

Apesar do reduzido número de estudos avaliados, os resultados apontam para maior risco de mortalidade em pacientes em uso de HCQ e, seguindo o princípio da não-maleficência, sua recomendação não deveria ser feita até que estudos com alto rigor metodológico demonstrem eficácia que supere os riscos para pacientes com COVID-19.^{13,45,53}

CONCLUSÃO:

Esta revisão sistemática com meta-análise amplia o nível de evidência e seus resultados reforçam a recomendação de não utilização da HCQ, uma vez que indicam maior chance de mortalidade, na ausência de comprovação dos benefícios. Seguindo o princípio da não-maleficência, a utilização desses medicamentos deveria ser evitada em condições não controladas e sem fins de pesquisa, ao menos que estudos com alto rigor metodológico demonstrem eficácia que supere os riscos para pacientes com COVID-19.

Referências Bibliográficas

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):533-534. doi:10.1016/S1473-3099(20)30120-1
2. Livingston E, Bucher K, Rekito A. Coronavirus Disease 2019 and Influenza 2019-2020. *JAMA.* 2020;323(12):1122. doi:10.1001/jama.2020.2633
3. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020:1-13. doi:10.1056/NEJMoa2001282
4. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 — The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1851-1852. doi:10.1056/NEJMe2005477
5. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis.* March 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30195-X

6. Ribeiro LC, Bernardes AT. *Atualização Da Estimativa de Subnotificação Em Casos de Hospitalização Por Síndrome Respiratória Aguda e Confirmados Por Infecção Por Covid-19 No Brasil e Estimativa Para Minas Gerais*. Belo Horizonte; 2020.
https://ufmg.br/storage/9/f/3/e/9f3e7dadd7bc59c6d3f9339198dcbcacaf_15893195534547_1310211378.pdf.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Painel Coronavírus. <https://covid.saude.gov.br/>.
 Published 2020.
8. Imperial College COVID-19 response team. Short-term forecasts of COVID-19 deaths in multiple countries.
9. Mellan TA, Hoeltgebaum HH, Mishra S, et al. Report 21 : Estimating COVID-19 cases and reproduction number in Brazil. 2020;(May).
10. Ventura D de FL, Ribeiro H, Giulio GM di, et al. Desafios da pandemia de COVID-19: por uma agenda brasileira de pesquisa em saúde global e sustentabilidade. *Cad Saude Publica*. 2020;36(4). doi:10.1590/0102-311x00040620
11. The Lancet. COVID-19 in Brazil: “So what?” *Lancet*. 2020;395(10235):1461.
 doi:10.1016/S0140-6736(20)31095-3
12. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. April 2020.
 doi:10.1001/jama.2020.6019
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus (COVID-19).
<https://www.cdc.gov/coronavirus/index.html>. Published 2020. Accessed March 27, 2020.
14. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic.
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2020.
 Accessed March 27, 2020.
15. Rome BN, Avorn J. Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med*.
 April 2020:NEJMp2009457. doi:10.1056/NEJMp2009457
16. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med*. April 2020. doi:10.1038/s41591-020-0888-2
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Coronavírus: acompanhe as ações da Anvisa. <http://portal.anvisa.gov.br/coronaviru>. Published 2020. Accessed March 27, 2020.
18. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Nitazoxanida: orientação aos pacientes e farmácias. http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/nitazoxanida-orientacao-aos-pacientes-e-farmacias/219201. Published 2020.
19. Freitas ARR, Napimoga M, Donalisio MR. Análise da gravidade da pandemia de Covid-19. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2020;29(2). doi:10.5123/S1679-49742020000200008
20. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. May 2020:NEJMoa2012410.
 doi:10.1056/NEJMoa2012410

21. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. May 2020. doi:10.1001/jama.2020.8630
22. FDA. Hydroxychloroquine Fact Sheet for Health Care Providers. 2020:1-7.
23. Food and Drug Administration (FDA). FDA Combating COVID-19 With Therapeutics. 2020:1-5.
24. Ison MG, Wolfe C, Boucher HW. Emergency Use Authorization of Remdesivir. *JAMA*. May 2020. doi:10.1001/jama.2020.8863
25. Brasil. Ministério da Saúde. *NOTA INFORMATIVA Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS.*; 2020.
26. Phua J, Weng L, Ling L, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):506-517. doi:10.1016/S2213-2600(20)30161-2
27. Ferner RE, Aronson JK. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. *BMJ*. April 2020:m1432. doi:10.1136/bmj.m1432
28. Aquino E, Silveira IH, Aquino R, Souza-Filho JA. 0068/2020 - Medidas de distanciamento social no controle da pandemia de COVID-19: Potenciais impactos e desafios no Brasil. *Cien Saude Colet*. 2020.
<http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/medidas-de-distanciamento-social-no-controle-da-pandemia-de-covid19-potenciais-impactos-e-desafios-no-brasil/17550>.
29. Juul S, Nielsen N, Bentzer P, et al. Interventions for treatment of COVID-19: a protocol for a living systematic review with network meta-analysis including individual patient data (The LIVING Project). *Syst Rev*. 2020;9(1):108. doi:10.1186/s13643-020-01371-0
30. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al., eds. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley; 2019. doi:10.1002/9781119536604
31. 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*. September 2017;j4008. doi:10.1136/bmj.j4008
32. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339(jul21 1):b2535-b2535. doi:10.1136/bmj.b2535
33. Jalali S, Wohlin C. Systematic literature studies: Database searches vs. backward snowballing. *Int Symp Empir Softw Eng Meas*. 2012:29-38. doi:10.1145/2372251.2372257
34. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210. doi:10.1186/s13643-016-0384-4
35. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. August 2019;l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
36. Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. *Newcastle-Ottawa Scale*. Vol 113.; 1993. doi:10.2307/632432
37. McMaster University. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool. 2015. gradepro.org.
38. H S, J B, G G, A O, editors. *GRADE Handbook for Grading Quality of Evidence and*

- Strength of Recommendations*. The GRADE Working Group; 2014.
<https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
39. Yu B, Li C, Chen P, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. 2020.
 40. Mahévas 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. doi:10.1136/bmj.m1844
 41. 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(April):m1849. doi:10.1136/bmj.m1849
 42. Gautret P, Lagier J-C, 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*. March 2020:105949. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
 43. Colson P, Rolain J-M, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105923. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105923
 44. Fihn SD, Perencevich E, Bradley SM. Caution Needed on the Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e209035. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.9035
 45. Rubin EJ, Harrington DP, Hogan JW, Gatsonis C, Baden LR, Hamel MB. The Urgency of Care during the Covid-19 Pandemic — Learning as We Go. *N Engl J Med*. May 2020:NEJMe2015903. doi:10.1056/NEJMe2015903
 46. Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*. March 2020. doi:10.1001/jama.2020.4742
 47. Bonow RO, Hernandez AF, Turakhia M. Hydroxychloroquine, Coronavirus Disease 2019, and QT Prolongation. *JAMA Cardiol*. May 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1782
 48. 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;3(4.23):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
 49. Brasil. Ministério da Saúde. *Diagnóstico E Covid-19 Covid-19.*; 2020.
 50. Brasil. Ministério da Saúde. *MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19.*; 2020.
 51. Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19 . Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira , da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2020.
 52. Organização Pan Americana de Saúde (OPAS). Treatment of patients with non-severe and severe COVID-19: an evidence-based guideline. <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/1567>. Published 2020.

53. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0

Apêndices

A1 - Estratégias de busca de evidências em base de dados.

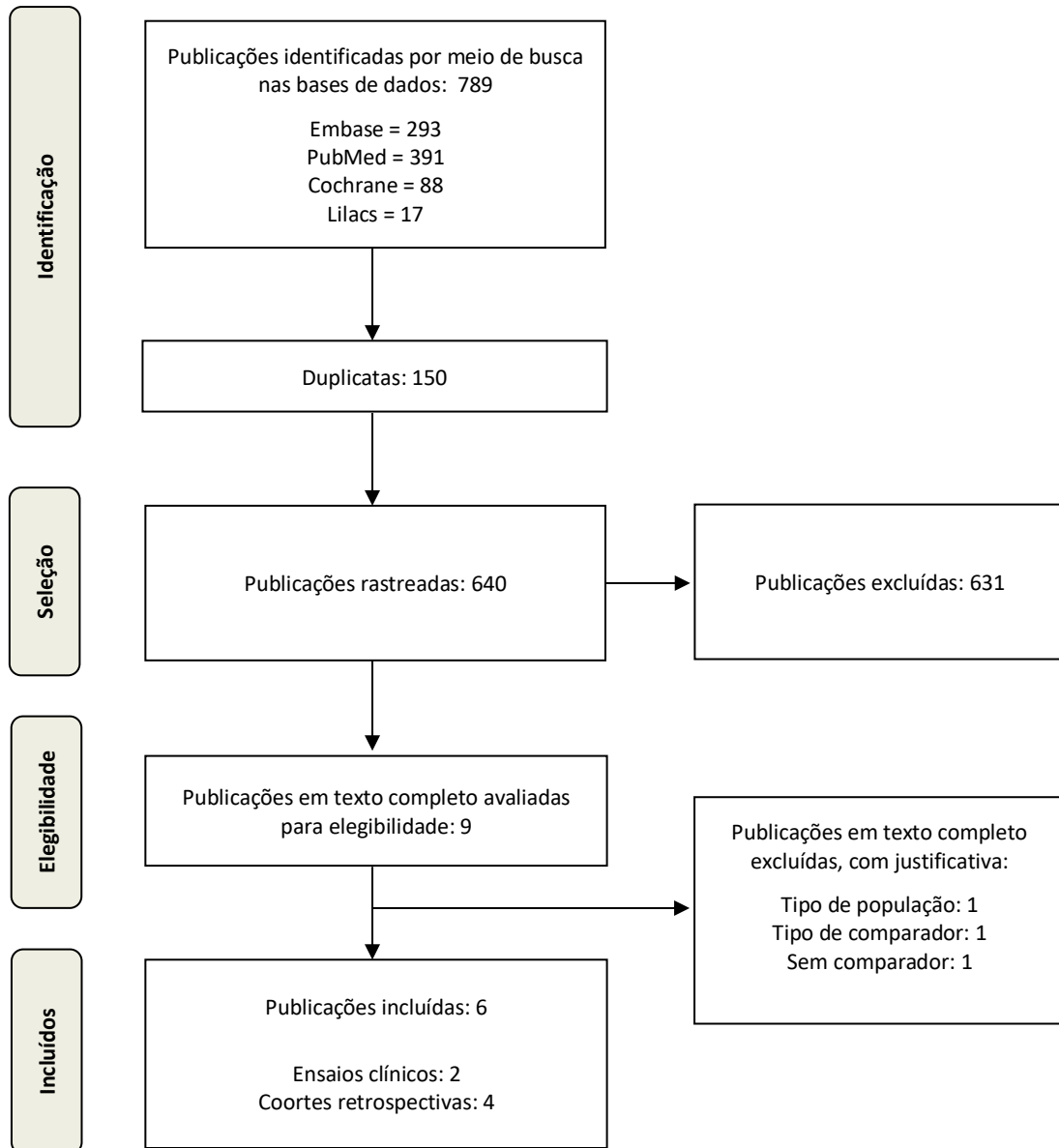
Data da busca: 18/05/2020

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MedLine via Pubmed	(((((((((((((((((((severe acute respiratory syndrome coronavirus 2[Supplementary Concept]) OR COVID-19[Supplementary Concept]) OR spike glycoprotein, COVID-19 virus[Supplementary Concept]) OR COVID-19[Text Word]) OR 2019 novel coronavirus infection[Text Word]) OR COVID19[Text Word]) OR coronavirus disease 2019[Text Word]) OR coronavirus disease-19[Text Word]) OR 2019-nCoV disease[Text Word]) OR 2019 novel coronavirus disease[Text Word]) OR 2019-nCoV infection[Text Word]) OR Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2[Text Word]) OR Wuhan coronavirus[Text Word]) OR Wuhan seafood market pneumonia virus[Text Word]) OR COVID19 virus[Text Word]) OR COVID-19 virus[Text Word]) OR 2019 novel coronavirus[Text Word]) OR spike glycoprotein, COVID-19 virus[Text Word]) OR COVID-19 virus spike glycoprotein[Text Word]) OR 2019-nCoV spike glycoprotein[Text Word])) AND (((((((((((((((((((Chloroquine[MeSH Terms]) OR (Chloroquine[Text Word])) OR (Aralen[Text Word])) OR (Chloroquine sulfate[Text Word])) OR (Sulfate, chloroquine[Text Word])) OR (Chloroquine sulphate[Text Word])) OR (Sulphate, chloroquine[Text Word])) OR (Chloroquine phosphate[Text Word])) OR (Chlorochin[Text Word])) OR (Resochin[Text Word])) OR (((((((((((((((((((Hydroxychloroquine[MeSH Terms]) OR (Hydroxychloroquine[Text Word])) OR (Hydroxychloroquine sulfate[Text Word])) OR (Hydroquin[Text Word])) OR (Quensyl[Text Word])) OR (Plaquenil[Text Word])))))))	391
Embase	('covid 19'/exp OR 'covid 19':ti,ab OR '2019 novel coronavirus infection':ti,ab OR covid19:ti,ab OR 'coronavirus disease 2019':ti,ab OR 'coronavirus disease-19':ti,ab OR '2019-ncov disease':ti,ab OR '2019 novel coronavirus disease':ti,ab OR '2019-ncov infection':ti,ab OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2':ti,ab OR 'wuhan coronavirus':ti,ab OR 'wuhan seafood market pneumonia virus':ti,ab OR 'covid19 virus':ti,ab OR 'covid-19 virus':ti,ab OR 'coronavirus disease 2019 virus':ti,ab OR 'sars cov 2':ti,ab OR sars2:ti,ab OR '2019 ncov':ti,ab OR '2019 novel coronavirus'/exp OR '2019 novel coronavirus':ti,ab OR 'spike glycoprotein, covid-19 virus':ti,ab OR 'covid-19 virus spike glycoprotein':ti,ab OR '2019-ncov spike glycoprotein':ti,ab) AND ('chloroquine'/exp 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 sulphate' 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 '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' OR 'chloroquine diphosphate' OR 'chloroquine disulfate' OR 'chloroquine disulphate' OR 'chloroquine hydrochloride' OR 'chloroquine phosphate' OR 'chloroquine streuli' OR 'chloroquine sulfate' OR 'chloroquine sulphate' OR 'chloroquinesulphate' OR 'chloroquini diphosphas' OR 'chloroquinum diphosphoricum' OR 'chlorquin' OR 'chlorquine' OR 'choloquine' OR 'choroquine sulfate' OR 'choroquine sulphate' OR 'cidanchin' OR 'clo-kit junior' OR 'clorichina' OR 'clorichine' OR 'cloriquine' OR 'clorochina' OR 'delagil' OR 'delagyl' OR 'dichinalex' OR 'diclokin' OR 'diquinalex' OR 'diroquine' OR 'emquin' OR 'genocin' OR 'gontochin' OR 'gontochine' OR 'gontoquine' OR 'heliopar' OR 'imagon' OR 'iroquine' OR 'klorokin' OR 'klorokine' OR 'klorokinfosfat' OR 'lagaquin' OR 'malaquin' OR 'malarex' OR 'malarivon' OR 'malaviron' OR 'maliaquine' OR 'maquine' OR 'mesylith' OR 'mexaquin' OR 'mirquin' OR 'nivachine' OR 'nivaquin' OR 'nivaquine' OR 'nivaquine (b)' OR 'nivaquine b' OR 'nivaquine dp' OR 'nivaquine forte' OR 'p roquine' OR 'quinachlor' OR 'qingamine' OR 'repal' OR 'resoehen' OR 'resoehene' OR 'resochin' OR 'resochin junior' OR 'resochina' OR	293

	'resochine' 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 'hydroxychloroquine'/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' OR 'chloroquinol' OR 'ercoquin' OR 'hydrochloroquine' OR 'hydrocloroquine' OR 'hydroxychloroquine' OR 'oxychloroquine' OR 'quensyl' OR 'sn 8137') AND [embase]/lim	
Cochrane	<p>#1 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'</p> <p>#2 '2019 nCoV'</p> <p>#3 'coronavirus disease 2019 virus'</p> <p>#4 'COVID19 virus'</p> <p>#5 'Wuhan seafood market pneumonia virus'</p> <p>#6 COVID-19</p> <p>#7 '2019 novel coronavirus disease'</p> <p>#8 COVID19</p> <p>#9 'COVID-19 pandemic'</p> <p>#10 'SARS-CoV-2 infection'</p> <p>#11 'COVID-19 virus disease'</p> <p>#12 '2019 novel coronavirus infection'</p> <p>#13 '2019 nCoV infection'</p> <p>#14 'coronavirus disease 2019'</p> <p>#15 'coronavirus disease-19'</p> <p>#16 '2019 nCoV disease'</p> <p>#17 'COVID-19 virus infection'</p> <p>#18 'spike protein, SARS-CoV-2'</p> <p>#19 'S protein, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'</p> <p>#20 '2019 nCoV spike glycoprotein'</p> <p>#21 'coronavirus disease 2019 virus spike glycoprotein'</p> <p>#22 'coronavirus disease-19 virus spike glycoprotein'</p> <p>#23 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike glycoprotein'</p> <p>#24 'SARS-CoV-2 S protein'</p> <p>#25 'SARS-CoV-2 spike protein'</p> <p>#26 'COVID-19 virus spike protein'</p> <p>#27 '2019 nCoV spike protein'</p> <p>#28 'coronavirus disease 2019 virus spike protein'</p> <p>#29 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike protein'</p> <p>#30 'COVID-19 virus S protein'</p> <p>#31 'spike protein, 2019 novel coronavirus'</p> <p>#32 'spike protein, 2019 nCoV'</p> <p>#33 'spike protein, COVID-19 virus'</p> <p>#34 'spike protein, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'</p> <p>#35 'S protein, SARS-CoV-2'</p> <p>#36 'S protein, 2019 novel coronavirus'</p> <p>#37 'S protein, 2019 nCoV'</p> <p>#38 'S protein, COVID-19 virus'</p> <p>#39 'spike glycoprotein, COVID-19 virus'</p> <p>#40 'COVID-19 virus spike glycoprotein'</p> <p>#41 {OR #1-#40}</p> <p>#42 MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees</p> <p>#43 Chlorochin</p> <p>#44 Chingamin</p> <p>#45 Khingamin</p> <p>#46 Nivaquine</p> <p>#47 'Chloroquine Sulfate'</p> <p>#48 'Sulfate, Chloroquine'</p> <p>#49 'Chloroquine Sulphate'</p> <p>#50 'Sulphate, Chloroquine'</p> <p>#51 Aralen</p> <p>#52 Arequin</p> <p>#53 Arechine</p> <p>#54 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees</p> <p>#55 Oxychlorochin</p>	88

	<p>#56 Oxychloroquine #57 Hydroxychlorochin #58 Plaquenil #59 'Hydroxychloroquine Sulfate' #60 'Hydroxychloroquine Sulfate Salt' #61 {OR #42-#60} #62 #41 AND #61</p>	
Lilacs	<p>(tw:(mh:("Coronavirus Infections")) OR (tw:(covid-19)) OR (tw:("Doença pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV)")) OR (tw:("2019 novel coronavirus infection")) OR (tw:(covid19)) OR (tw:("coronavirus disease 2019")) OR (tw:("coronavirus disease-19")) OR (tw:("2019-ncov disease")) OR (tw:("2019 novel coronavirus disease")) OR (tw:("2019-ncov infection")) OR (tw:("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2")) OR (tw:("wuhan coronavirus")) OR (tw:("wuhan seafood market pneumonia virus")) OR (tw:("covid19 virus")) OR (tw:("covid-19 virus")) OR (tw:("coronavirus disease 2019 virus")) OR (tw:(sars-cov-2)) OR (tw:(sars2)) OR (tw:(2019-ncov)) OR (tw:("2019 novel coronavirus")) OR (tw:("spike glycoprotein, covid-19 virus")) OR (tw:("covid-19 virus spike glycoprotein")) OR (tw:("2019-ncov spike glycoprotein")))) AND (tw:(mh:(Hydroxychloroquine)) OR (tw:(Oxychlorochin)) OR (tw:(Oxychloroquine)) OR (tw:(Hydroxychlorochin)) OR (tw:(Plaquenil)) OR (tw:("Hydroxychloroquine Sulfate")) OR (mh:("Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt")) OR (tw:(Chloroquine)) OR (tw:(Chlorochin)) OR (tw:(Chingamin)) OR (tw:(Khingamin)) OR (tw:(Nivaquine)) OR (tw:("Chloroquine Sulfate")) OR (tw:("Sulfate, Chloroquine")) OR (tw:("Chloroquine Sulphate")) OR (tw:("Sulphate, Chloroquine")) OR (tw:(Aralen)) OR (tw:(Arequin)) OR (tw:(Arechine))))</p>	17

A2 - Fluxograma de seleção dos estudos.



A3 - Desfechos dos estudos incluídos

Autor, ano	Intervenção	Controle	Descrição do desfecho	Resultados intervenção	Resultados controle	Valor-p
DESFECHOS PRIMÁRIOS						
Mortalidade relacionada à COVID-19: óbitos/total (%)						
Geleris, 2020	HCQ 600 mg 12/12 horas no dia 1 e 400 mg uma vez ao dia por mais 4 dias	Tratamento padrão (NR)	Mortalidade em 30 dias	157/811 (19,4%)	75/565 (13,3%)	NR
Mahéva, 2020	HCQ 600 mg/dia	Tratamento padrão (NR)	Mortalidade em 21 dias	9/84 (10,7%)	8/89 (9,0%)	NS
Rosenberg, 2020	HCQ 400 mg (1ª prescrição em 90,3% dos casos) e 200 mg (a partir da 2ª prescrição em 71,1% dos casos) associada ou não a AZ	AZ ou nenhum medicamento (podem ter sido usados antibióticos, bloqueadores do receptor de angiotensina, inibidores da ECA e AINES)	Mortalidade em 21 dias	HCQ + AZ: 178/735 (24,2%) HCQ: 51/271 (18,8%)	AZ: 21/211 (10,0%) Nenhum medicamento: 26/221 (11,8%)	Nenhum medicamento: 1 HCQ+AZ: 0,310 HCQ: 0,790 AZ: 0,140
Yu, 2020	HCQ 200 mg 12/12 horas por 7-10 dias + tratamento padrão	Tratamento padrão (LPV/RTV, entecavir ou ribavirina, imunoglobulina, antibióticos e interferona)	Mortalidade em 20, 30 e 60 dias	5/48 (10,4%) 9/48 (18,8%) 9/48 (18,8%)	209/502 (41,6%) 225/502 (44,8%) 238/502 (47,4%)	<0,001
Eventos adversos graves: ocorrências/total (%)						

Rosenberg, 2020	HCQ 400 mg (1a prescrição em 90,3% dos casos) e 200 mg (a partir da 2a prescrição em 71,1% dos casos) associada ou não a AZ	AZ ou nenhum medicamento (podem ter sido usados antibióticos, bloqueadores do receptor de angiotensina, inibidores da ECA e AINES)	Arritmia	HCQ+AZ: 150/735 (20,4%) HCQ: 44/271 (16,2%)	AZ: 23/211 (10,9%) Nenhum medicamento: 23/221 (10,4%)	<0,001
Rosenberg, 2020	HCQ 400 mg (1a prescrição em 90,3% dos casos) e 200 mg (a partir da 2a prescrição em 71,1% dos casos) associada ou não a AZ	AZ ou nenhum medicamento (podem ter sido usados antibióticos, bloqueadores do receptor de angiotensina, inibidores da ECA e AINES)	Parada cardíaca	HCQ+AZ: 114/735 (15,5%) HCQ: 37/271 (13,7%)	AZ: 13/211 (6,5%) Nenhum medicamento: 15/221 (6,8%)	<0,001
Tang, 2020	HCQ 1200 mg ao dia por 3 dias e 800 mg ao dia por 2 ou 3 semanas + tratamento padrão	Tratamento padrão (antivirais: UMV, virazol, LOP/RTV, oseltamivir, entecavir; antibióticos; glicocorticoide sistêmico)	Infecção do trato respiratório superior	1/70 (1,4%)	0/80 (0%)	NR
DESFECHOS SECUNDÁRIOS						
Eventos adversos não graves						
Rosenberg, 2020	HCQ 400 mg (1a prescrição em 90,3% dos casos) e 200 mg (a partir da 2a prescrição em 71,1% dos casos) associada ou não a AZ	AZ ou nenhum medicamento (podem ter sido usados antibióticos, bloqueadores do receptor de angiotensina, inibidores da ECA e AINES)	Anormalidades no ECG*	HCQ+AZ: 199/735 (27,1%) HCQ: 74/271 (27,3%)	AZ: 34/211 (16,1%) Nenhum medicamento: 31/221 (20,2%)	<0,001
Rosenberg, 2020	HCQ 400 mg (1a prescrição em 90,3% dos casos) e 200 mg (a partir da 2a prescrição em 71,1% dos casos) associada ou não a AZ	AZ ou nenhum medicamento (podem ter sido usados antibióticos, bloqueadores do receptor de angiotensina, inibidores da ECA e AINES)	Prolongamento do intervalo QT	HCQ+AZ: 81/735 (11,0%) HCQ: 39/271 (14,4%)	AZ: 15/211 (7,1%) Nenhum medicamento: 13/221 (5,9%)	0,006

Tang, 2020	HCQ 1200 mg ao dia por 3 dias e 800 mg ao dia por 2 ou 3 semanas + tratamento padrão	Tratamento padrão (antivirais: UMV, virazol, LOP/RTV, oseltamivir, entecavir; antibióticos; glicocorticoide sistêmico)	Número total de reações adversas não graves	19/70 (27,0%)	7/80 (9,0%)	NR
Necessidade de ventilação mecânica: ocorrências/total (%)						
Rosenberg, 2020	HCQ 400 mg (1a prescrição em 90,3% dos casos) e 200 mg (a partir da 2a prescrição em 71,1% dos casos) associada ou não a AZ	AZ ou nenhum medicamento (podem ter sido usados antibióticos, bloqueadores do receptor de angiotensina, inibidores da ECA e AINES)	Necessidade de ventilação mecânica após o início do tratamento	HCQ+AZ: 94/735 (12,8%) HCQ: 31/271 (11,6%)	AZ: 5/211 (2,4%) Nenhum medicamento: NR	NR
Geleris, 2020	HCQ 600 mg 12/12 horas no dia 1 e 400mg uma vez ao dia por mais 4 dias	Tratamento padrão (NR)	Necessidade de ventilação mecânica em 30 dias	154/811 (19,0%)	26/565 (4,6%)	NR
DEFECHOS TERCIÁRIOS						
Tempo de internação hospitalar em dias: mediana (IIQ)						
Rosenberg, 2020	HCQ 400 mg (1a prescrição em 90,3% dos casos) e 200 mg (a partir da 2a prescrição em 71,1% dos casos) associada ou não a AZ	AZ ou nenhum medicamento (podem ter sido usados antibióticos, bloqueadores do receptor de angiotensina, inibidores da ECA e AINES)	Tempo de internação hospitalar	HCQ+AZ: 7 (4-10) HCQ: 7 (4-12)	AZ: 3 (2-5) Nenhum medicamento: 4 (2-7)	NR
Yu, 2020	HCQ 200 mg 12/12 horas por 7-10 dias + tratamento padrão	Tratamento padrão (LPV/RTV, entecavir ou ribavirina, imunoglobulina, antibióticos e interferona)	Tempo de internação hospitalar até o óbito	15 (10-21)	8 (4-14)	0,027
Cura virológica: ocorrências/total (%)						
Gautret, 2020	HCQ 200 mg 8/8 horas ou HCQ 200 mg 8/8 horas + AZ	Controle (NR)	Depuração virológica em 6 dias	HCQ: 8/14 (57,1%) HCQ+AZ: 6/6 (100%)	2/16 (12,5%)	<0,001
Tang, 2020	HCQ 1200 mg ao dia por 3 dias e 800 mg ao dia por 2 ou 3 semanas + tratamento padrão	Tratamento padrão (antivirais: UMV, virazol, LOP/RTV, oseltamivir, entecavir; antibióticos; glicocorticoide sistêmico)	Depuração virológica em 28 dias	53/70 (75,7%)	56/80 (70,0%)	NS

*Evento composto de arritmia + prolongamento do intervalo QT; ECR = Ensaio clínico randomizado; NR = Não relatado; NS = Não significativo; DP = Desvio padrão; IIQ = Intervalo interquartil; HCQ = Hidroxicloroquina; AZ = Azitromicina; LPV/RTV = Lopinavir/ritonavir; UMV = Umifenovir (Arbidol), ECA = Enzima conversora da angiotensina; AINES = Anti-inflamatórios não-esteroidais; HR = hazard-ratio (taxa de risco); IC = intervalo de confiança.

A4 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

A4.1. Avaliação das coortes por New Castle Ottawa

Newcastle-Ottawa	Mahevas et al., 2020	Geleris et al., 2020	Rosenberg et al., 2020	Yu et al., 2020
Seleção				
Representatividade da coorte exposta	-	*	*	-
Seleção da coorte não-exposta	*	*	*	*
Determinação da exposição	*	*	*	*
Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	*	*	*	*
Comparabilidade				
Comparabilidade das coortes na base do desenho ou análise de controle para fatores de confusão	*	*	*	*
Desfecho				
Avaliação do desfecho	*	*	*	*
Acompanhamento longo suficiente para os desfechos observados ocorrerem	*	*	*	*
Adequação do acompanhamento das coortes	*	*	*	*
Qualidade da evidência	Alta	Alta	Alta	Alta

A4.2. Avaliação do ECR por Rob-2

RoB2 - Domínios	Tang et al., 2020
Geração da sequência da alocação	Baixo Risco
Sigilo da Alocação	Baixo Risco
Cegamento dos participantes e pessoal (desfecho Mortalidade)	Baixo Risco
Cegamento dos participantes e pessoal (Outros desfechos)	Alto Risco
Cegamento dos avaliadores (desfecho Mortalidade)	Baixo Risco
Cegamento dos avaliadores (outros desfechos)	Alto Risco
Dados incompletos dos desfechos	Baixo Risco
Relato seletivo	Baixo Risco
Outros vieses	Risco incerto
Avaliação geral - Mortalidade	Risco incerto
Avaliação geral outros desfechos	Alto Risco

A4.3. Avaliação do risco de viés de ensaio clínico não randomizado por Robbins-I

Domínios	Gautret, 2020
Confundidores	Moderado
Seleção dos participantes do estudo	Grave**
Classificação das intervenções pretendidas	Moderado
Dados perdidos	Crítico***
Medidas de Desfecho	Moderado*
Relato seletivo de desfechos	Moderado*
Geral	Crítico

*O estudo não pode ser considerado comparável a um estudo randomizado bem executado;

O estudo tem alguns problemas importantes nesse domínio: não deixa claro que a seleção foi de todos os participantes disponíveis; *Perda diferencial no acompanhamento afetada por fatores prognóstico

A5 – Avaliação da qualidade metodológica usando GRADE

Avaliação da qualidade							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	hidroxicloroquina	tratamento convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidade em 21 dias												
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	grave ^a	nenhum	9/84 (10.7%)	8/89 (9.0%)	OR 1.22 (0.45 para 3.31)	18 mais por 1.000 (de 47 menos para 156 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Mortalidade em 30 dias												
1	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	157/811 (19.4%)	75/565 (13.3%)	OR 1.57 (1.16 para 2.12)	61 mais por 1.000 (de 18 mais para 112 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Mortalidade global												
2	estudo observacional	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	166/895 (18.5%)	83/654 (12.7%)	OR 1.54 (1.15 para 2.05)	56 mais por 1.000 (de 16 mais para 103 mais)	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO