

## EFICÁCIA E SEGURANÇA DA HIDROXICLOROQUINA/CLOROQUINA PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE COVID-19: REVISÃO DE REVISÕES SISTEMÁTICAS (OVERVIEW).

Ana Luiza Cabrera Martimbianco, Ângela Maria Bagattini, Rachel Riera, Rafael Leite Pacheco. Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

### RESUMO

**Objetivos:** Mapear as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e *quasi*-randomizados sobre os efeitos da hidroxicloroquina/cloroquina e identificar aquelas com maior qualidade metodológica e maior confiabilidade em seus resultados.

**Métodos:** Revisão de revisões sistemáticas (overview) que consideraram ensaios clínicos randomizados ou *quasi*-randomizados. A busca foi realizada em 11 de maio de 2021 nas bases MEDLINE (via PubMed), Embase (via Elsevier) e Cochrane Library (via Wiley). O planejamento e a condução da revisão seguiram o Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions considerando as seções relevantes para uma revisão de revisões sistemáticas. O relato desta revisão foi elaborado de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) Statement, com adaptações pertinentes para uma *overview*. Para os resultados e conclusões foram priorizadas as revisões sistemáticas de maior qualidade (AMSTAR-2), com busca mais recente, e com comparações diretas.

**Resultados:** Após a análise de 5.785 referências, foram incluídas 14 revisões sistemáticas avaliando o uso de hidroxicloroquina/cloroquina para tratamento e/ou prevenção de Covid-19, considerando o cenário ambulatorial ou hospitalar. Três destas revisões preencheram os critérios de priorização e contribuíram com os resultados e as conclusões desta *overview*.

O uso de hidroxicloroquina para o TRATAMENTO de Covid-19 (i) resultou em pouca ou nenhuma diferença na mortalidade (evidência de alta certeza), (ii) provavelmente aumenta o risco de qualquer evento adversos e não reduz a necessidade de ventilação mecânica (evidência de moderada certeza), (iii) pode ter pouco ou nenhum efeito sobre o risco de eventos adversos graves (evidência de baixa certeza) e (iii) seu efeito sobre o tempo até a melhora clínica ainda é incerto (evidência certeza muito baixa).

O uso de hidroxicloroquina para a PREVENÇÃO de Covid-19 (i) provavelmente resulta em pequeno aumento ou pequena redução do risco de ter Covid-19 confirmada laboratorialmente

(evidência de moderada certeza), (ii) resulta em pouca ou nenhuma diferença na mortalidade e na taxa de hospitalização (evidência de alta certeza) e (iii) provavelmente aumenta o risco de qualquer evento adverso e de eventos adversos que levam à descontinuação do tratamento (evidência de moderada certeza).

**Conclusões:** Com base nas três revisões sistemáticas mais recentes, com melhor qualidade metodológica e considerando comparações diretas, não foram identificados benefícios em desfechos clinicamente relevantes de eficácia e ainda há possibilidade de maior risco de eventos adversos com o uso hidroxicloroquina/cloroquina quando comparados ao placebo, nenhuma intervenção ou terapia de suporte, tanto para prevenção quanto para o tratamento de Covid-19.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hidroxicloroquina. Cloroquina. Covid-19. Revisões Sistemáticas. Overview.

## CONTEXTO

O impacto da pandemia resultou em um esforço sem precedentes voltado para a avaliação da eficácia e da segurança de possíveis intervenções medicamentosas para o manejo de pacientes com Covid-19. No início da pandemia, em dezembro de 2019, a hidroxicloroquina e a cloroquina, medicamentos com benefícios reconhecidos para doenças reumatológicas e malária, foram propostos para o tratamento e a prevenção de Covid-19.

Em poucos meses, o cenário de total incerteza foi preenchido por ensaios clínicos randomizados investigando os possíveis benefícios e os riscos destes medicamentos. Para apoiar a tomada de decisão, revisões sistemáticas têm sido planejadas e atualizadas para identificar, avaliar criticamente e sintetizar os resultados destes ensaios clínicos.

Apesar do rápido desenvolvimento de evidências científicas, as recomendações sobre o uso de hidroxicloroquina e cloroquina têm sido conflitantes, principalmente por ultrapassarem o âmbito científico, o que tem dificultado a assistência individual e coletiva, e a gestão do cuidado em saúde.

Para informar cientificamente, e de modo imparcial, a tomada de decisão em saúde, foi desenvolvida uma revisão de revisões sistemáticas (overview) para mapear e avaliar criticamente as melhores evidências existentes sobre o uso de hidroxicloroquina e cloroquina para Covid-19.

## OBJETIVOS

Mapear as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados sobre os efeitos da hidroxicloroquina/cloroquina, identificar as sínteses com maior qualidade metodológica e maior confiabilidade em seus resultados e assim apoiar a elaboração de recomendações para a prática.

## PERGUNTAS DE INTERESSE

Perguntas de interesse utilizando o acrônimo PICO (P = prevenção; I = intervenção; C = comparador; O = *outcomes*, desfechos)

Qual é a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina/cloroquina para a prevenção de Covid-19?

- P: Pessoas saudáveis, com ou sem exposição à Covid-19 ou contato com infectados
- I: Hidroxicloroquina ou cloroquina em qualquer dose e esquema de tratamento
- C: Placebo, terapia de suporte ou nenhum tratamento ativo específico adicional
- O: Desfechos clínicos relatados pelas revisões sistemáticas (especificados adiante)

Qual é a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina/cloroquina para o tratamento de Covid-19?

- P: Pacientes ambulatoriais ou hospitalizados com suspeita ou diagnóstico provável ou confirmado de Covid-19
- I: Hidroxicloroquina ou cloroquina em qualquer dose e esquema de tratamento
- C: Placebo, terapia de suporte ou nenhum tratamento ativo específico adicional
- O: Desfechos clínicos relatados pelas revisões sistemáticas (especificados adiante)

## MÉTODOS

### Desenho do estudo

Revisão de revisões sistemáticas (*overview*) conduzida no Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL). O planejamento e a condução da revisão seguiram o Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions<sup>1</sup>, considerando as seções relevantes para uma revisão de revisões sistemáticas. O relato desta *overview* foi elaborado de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) Statement<sup>2</sup>, com adaptações pertinentes para uma *overview*.

## Critérios para incluir revisões

### *Tipos de estudo*

Revisões sistemáticas que consideraram exclusivamente como estudos primários ensaios clínicos randomizados ou *quasi*-randomizados, com delineamento paralelo ou *crossover*, tendo como unidade de randomização o indivíduo ou um grupo de indivíduos (cluster).

Não foram incluídos protocolos de revisões Cochrane, protocolos registrados na base de dados PROSPERO, revisões excluídas da Biblioteca Cochrane ou versões anteriores de uma única revisão sistemática. Não foram incluídas revisões sistemáticas que consideraram estudos observacionais e/ou estudos em animais e/ou estudos *in vitro*.

### *Tipos de participante*

- Prevenção: Indivíduos sem diagnóstico de Covid-19, com ou sem exposição ao vírus SARS-CoV-2.
- Tratamento: Pacientes ambulatoriais e hospitalizados. com suspeita, diagnóstico provável ou diagnóstico confirmado de Covid-19 por critérios laboratoriais.

### *Tipos de intervenção*

Hidroxicloroquina/cloroquina em qualquer dose, esquema e período, administrada isoladamente ou em associação com outras intervenções, desde que fosse possível avaliar os efeitos específicos da hidroxicloroquina/cloroquina. Como comparadores foram considerados: placebo, terapia de suporte ou nenhum tratamento ativo específico adicional.

## Desfechos de interesse

Foram considerados os seguintes desfechos de interesse:

### *Primários*

- Casos de Covid-19 confirmados laboratorialmente (prevenção);
- Mortalidade;
- Eventos adversos graves, como definido pelos autores das revisões incluídas.

### *Secundários*

- Hospitalização por Covid-19 (taxa e duração);
- Hospitalização em unidade de terapia intensiva (taxa e duração);
- Ventilação mecânica invasiva (taxa e duração);
- Quadro clínico;
- Qualquer evento adverso.

Não foram considerados desfechos econômicos como custos, custo-efetividade, impacto orçamentário ou facilidades de implementação, uma vez que estes desfechos são avaliados por meio de outros delineamentos de estudo que não ensaios clínicos randomizados ou *quasi*-randomizados.

### **Busca por revisões**

#### *Busca eletrônica*

Foram realizadas buscas estruturadas, em 11 de maio de 2021, nas bases de dados:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR, via Wiley);
- Embase (via Elsevier);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Não foram aplicadas restrições para idioma, data e *status* da publicação (resumo, texto completo) para a realização da busca por revisões. As estratégias de busca estão apresentadas no **Anexo 1**.

#### *Busca manual*

Foi realizada busca manual nas listas de referências das revisões sistemáticas incluídas.

### **Seleção de estudos e coleta de dados**

O processo de seleção dos estudos foi realizado em duas fases por meio da plataforma Rayyan<sup>3</sup>. Na primeira fase, dois revisores avaliaram, de modo independente, todos os títulos e resumos obtidos pelas buscas. Os textos completos das referências consideradas “potencialmente

elegíveis" foram avaliados para confirmar sua elegibilidade (segunda fase do processo de seleção). Qualquer divergência entre os julgamentos dos dois revisores foi resolvida por um terceiro revisor. Os estudos excluídos durante a segunda fase foram identificados juntamente com a fundamentação para exclusões. O processo de seleção foi apresentado em um fluxograma PRISMA<sup>2</sup>, considerando particularidades de uma *overview*.

Dois revisores, de modo independente, extraíram os dados das revisões sistemáticas incluídas sobre informações gerais (autores, ano, país, conflito de interesse, financiamento), métodos (desenho, critérios de inclusão, busca, métodos de sínteses dos resultados), detalhes da população, das intervenções e dos desfechos, além de informações relevantes para a avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática e da certeza da evidência.

### **Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas**

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada pela ferramenta AMSTAR-2 (Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews)<sup>4</sup> que inclui 16 itens abordando (1) questões de pesquisa e critérios de inclusão das revisões incluindo os componentes do PICO; (2) disponibilidade de um projeto a priori; (3) justificativa para a escolha dos desenhos e estudo incluídos; (4) estratégias de busca; (5) processo de seleção dos estudos com dupla checagem; (6) processo de extração de dados com dupla checagem; (7) lista de estudos excluídos e motivo da exclusão; (8) características dos estudos incluídos; (9) métodos para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos; (10) relato das fontes de financiamento dos estudos incluídos; (11) métodos para síntese quantitativa; (12) avaliação do impacto do risco de viés nos resultados das sínteses; (13) consideração do risco de viés na interpretação e discussão dos resultados; (14) discussão e explicações sobre a heterogeneidade; (15) investigação do viés de publicação e (16) relato do conflito de interesse dos autores da revisão.

Cada item foi julgado como uma das categorias: completamente adequado ("sim"), parcialmente adequado ("parcialmente sim"), inadequado ("não") ou não aplicável. Sete desses itens são críticos (itens 1,4,7,9,11,13 e 15).

Com base no julgamento dos 16 itens, o AMSTAR-2 utiliza uma estrutura para categorizar a revisão como apresentando um dos seguintes níveis de confiança: criticamente baixo (mais de uma falha crítica), baixo (uma falha crítica), moderado (mais de uma falha não crítica) e alto (nenhuma ou uma falha não crítica).

O nível de confiança foi avaliado utilizando o checklist disponível no website do AMSTAR-2 ([http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)). As avaliações foram realizadas de modo independente por dois autores, e um terceiro autor foi consultado para os casos de divergências.

### **Avaliação da certeza do conjunto final das evidências**

Quando disponível nas revisões sistemáticas incluídas, e que contribuíram com os achados desta *overview*, a certeza do corpo final certeza da evidência para cada desfecho (utilizando a abordagem GRADE)<sup>5</sup>, foi apresentada.

### **Análise dos dados e apresentação dos resultados**

Para as análises dos desfechos, foram priorizadas as revisões sistemáticas que respeitassem os seguintes critérios em ordem de prioridade:

- 1) Maior pontuação na ferramenta AMSTAR-2 (alta confiança nos resultados);
- 2) Maior número de ensaios clínicos randomizados elegíveis incluídos;
- 3) Data mais recente das buscas eletrônicas;
- 4) Revisões sistemáticas com metanálises de comparações diretas. Metanálises de comparações diretas oriundas de revisões com comparações mistas também foram consideradas.

Os resultados da avaliação dos desfechos de cada revisão sistemática elegível, bem como sua qualidade/certeza, foram apresentados de modo narrativo ou por meio de quadros resumindo os principais achados para cada desfecho.

A interpretação das estimativas apresentadas pelas revisões sistemáticas seguiu as recomendações do Capítulo 15 (*Interpreting results and drawing conclusions*) do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions<sup>1</sup>.

## **RESULTADOS**

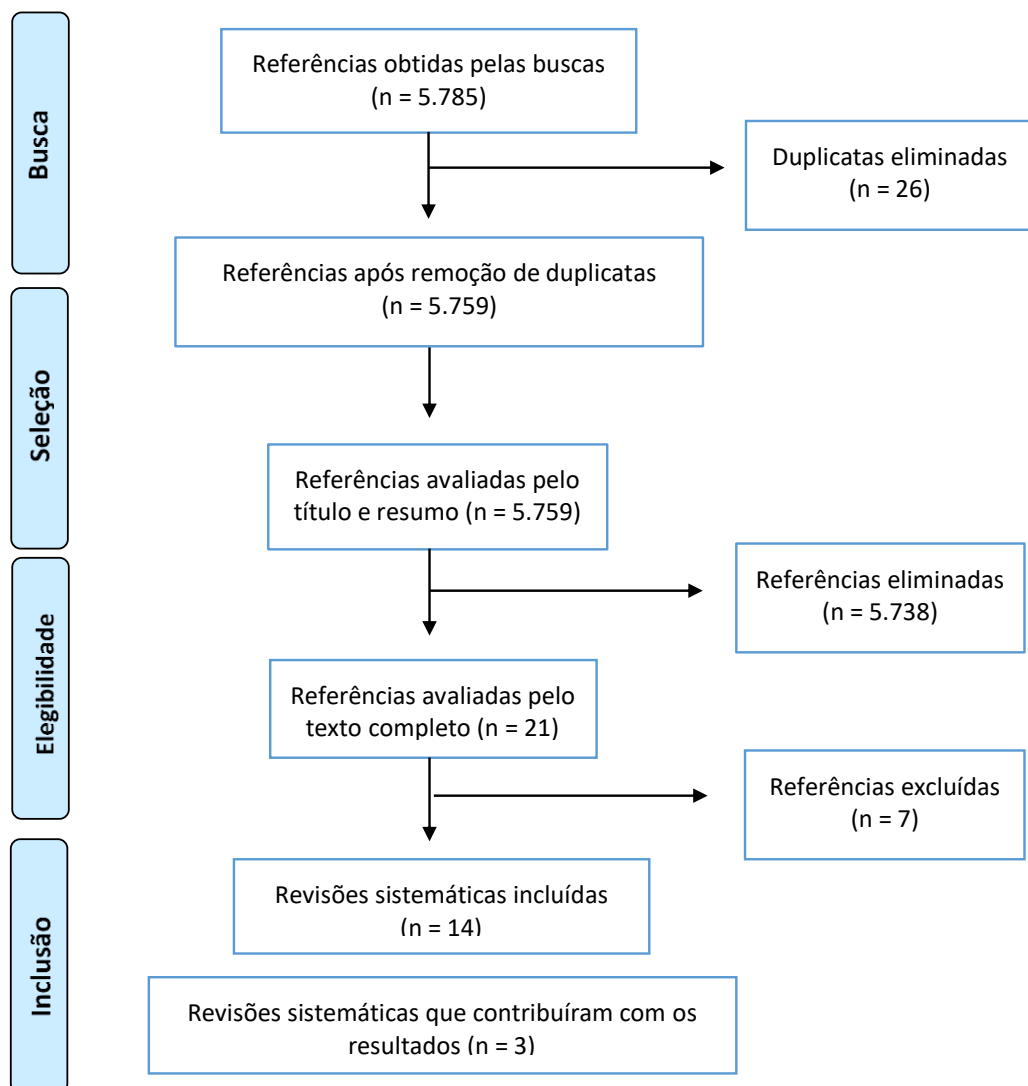
### **Resultados das buscas**

As buscas iniciais identificaram 5.785 referências e após a remoção de 26 duplicatas, 5.759 referências foram avaliadas pelo título e resumo. Nesta fase, 21 referências foram identificadas como potencialmente elegíveis e seguiram para a fase de leitura do texto completo. Após a

leitura do texto completo, 7 referências foram excluídas<sup>6-12</sup> e estão listas no **Anexo 2** juntamente com a razões para as exclusões.

Ao final, 14 revisões sistemáticas preencheram os critérios de elegibilidade<sup>13-26</sup>. O fluxograma do processo de seleção está apresentado na **Figura 1**.

**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção.



### Qualidade metodológica das revisões sistemáticas identificadas

Após o processo de seleção, 14 revisões sistemáticas (**Quadro 1**) foram avaliadas quanto à data da busca, ao número de ensaios clínicos randomizados incluídos e à qualidade metodológica



(certeza dos resultados) pela ferramenta AMSTAR-2. O detalhamento do julgamento da qualidade metodológica das revisões sistemáticas está apresentado no **Anexo 3**.

**Quadro 1.** Revisões sistemáticas incluídas.

	Data da busca	Ensaio clínico com dados disponíveis incluídos (n)	Certeza/qualidade (AMSTAR-2)
Axfors 2021 <sup>13</sup>	16 outubro 2020	28	Alta
Bartoszko 2021 <sup>14</sup>	18 janeiro 2021	6	Alta
Bignardi 2021 <sup>15</sup>	7 janeiro 2021	12	Baixa
Chowdhury 2020 <sup>16</sup>	26 abril 2020	7	Criticamente baixa
Diallo 2021 <sup>17</sup>	5 setembro 2020	6*	Baixa
Eljaaly 2020 <sup>18</sup>	19 março 2020	9	Não avaliada**
Elsawah 2021 <sup>19</sup>	18 julho 2020	6	Baixa
Eze 2021 <sup>20</sup>	15 setembro 2020	11	Moderada
Kashour 2021 <sup>21</sup>	6 outubro 2020	21	Moderada
Lewis 2021 <sup>22</sup>	28 setembro 2020	4	Moderada
Maraolo 2020 <sup>23</sup>	11 agosto 2020	5	Moderada
Pathak 2020 <sup>24</sup>	28 julho 2020	7	Criticamente baixa
Siemieniuk 2021 <sup>25</sup>	12 fevereiro 2021	37***	Alta
Singh 2021 <sup>26</sup>	15 setembro 2020	14	Alta

\*Revisão sistemática avaliou diversos tratamentos farmacológicos e seis ensaios clínicos incluídos avaliaram hidroxicloroquina/cloroquina. \*\*Revisão sistemática relatada apenas como resumo de congresso, o que impossibilitou a avaliação da sua qualidade.

\*\*\* Revisão sistemática com metanálise em rede que utilizou dados de 37 ensaios clínicos.

Após o processo de priorização das revisões sistemáticas, considerando os critérios definidos na seção "Análise dos dados e apresentação dos resultados" dos Métodos desta overview, três revisões sistemáticas de ALTA qualidade/confiança foram julgadas como elegíveis: duas apenas com metanálises de comparações diretas [Axfors 2021<sup>13</sup> (tratamento); Singh 2021<sup>26</sup> (tratamento e prevenção)] e uma com metanálises de comparações mistas, mas com resultados separados para as comparações diretas [Bartoszko 2021<sup>14</sup> (prevenção)].

### Características das revisões sistemáticas elegíveis para a extração de estimativa de desfechos

O **Quadro 2** apresenta as principais características das três revisões sistemáticas elegíveis para a extração de estimativa de desfechos.

**Quadro 2.** Características das revisões sistemáticas elegíveis para a extração das estimativas dos resultados dos desfechos.

Revisão sistemática (autor, ano)	Síntese quantitativa (metanálise)	População/cenário /finalidade	Intervenção	Comparador	Desfechos avaliados	Periódico da publicação	Financiamento
<b>Axfors 2021</b> <sup>13</sup>	Comparações diretas	Pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado Covid-19  Cenário: ambulatorial ou hospitalar  Finalidade: tratamento	HCQ ou CQ, em qualquer via de administração e dose, isoladamente ou em combinação com outros tratamentos	Nenhum tratamento  Terapia de suporte  Placebo	Mortalidade	Nature Communications	Swiss National Science Foundation  Laura and John Arnold Foundation  Uppsala University Swedish Society of Medicine  Blanceflor Foundation  Sweden-America Foundation
<b>Bartoszko 2021</b> <sup>14</sup>	Comparações diretas e indiretas (mistas)	Pessoas com pré- ou pós-exposição à Covid-19  Cenário: ambulatorial ou hospitalar  Finalidade: prevenção	Qualquer medicamento, vitamina ou anticorpo	Qualquer intervenção ativa  Placebo  Nenhum tratamento  Terapia de suporte	Mortalidade  Taxa de hospitalização  Desenvolvimento de Covid-19 confirmada  Desenvolvimento de Covid-19 confirmada, provável ou suspeita  Eventos adversos levando a descontinuação do medicamento	BMJ	Canadian Institutes of Health Research

<b>Singh 2021<sup>26</sup></b>	Comparações diretas	<p>Pessoas com Covid-19 conforme definido pelos autores dos estudos primários</p> <p>Pessoas em risco de exposição ao SARS-CoV-2, conforme definido pelos autores dos estudos primários</p> <p>Pessoas que foram expostas ao SARS-CoV-2, conforme definido pelos autores dos estudos primários</p> <p>Cenário: ambulatorial ou hospitalar</p> <p>Finalidade: tratamento ou prevenção.</p>	HCQ ou CQ, em qualquer via de administração e dose, isoladamente ou em combinação com outros tratamentos	<p>Nenhum tratamento</p> <p>Terapia de suporte</p> <p>Outro tratamento experimental antiviral.</p>	<p>Mortalidade</p> <p>Tempo para negatificação do PCR SARS-CoV-2</p> <p>Taxa de hospitalização</p> <p>Necessidade de ventilação mecânica</p> <p>Duração da hospitalização</p> <p>Tempo para melhora clínica</p> <p>Duração da ventilação mecânica</p> <p>Desenvolvimento de Covid-19 confirmada</p> <p>Desenvolvimento de Covid-19 nos contactantes domésticos</p> <p>Produção de anticorpos para SARS-CoV-2</p> <p>Gravidade da doença</p> <p>Eventos adversos</p> <p>Eventos adversos graves atribuídos ao medicamento em estudo (efeitos adversos graves)</p> <p>Prolongamento do intervalo de QT</p>	Cochrane database of systematic reviews	<p>Liverpool School of Tropical Medicine</p> <p>Foreign, Commonwealth and Development OJice (FCDO)</p> <p>National Institute for Health Research (NIHR)</p> <p>Medical Research Council (MRC), UK</p>
--------------------------------	---------------------	---	--	--	--	---	---

*BMJ: British Medical Journal; CQ: Cloroquina; HCQ: Hidroxicloroquina; PCR: Polymerase chain reaction (reação de polimerase em cadeia); UTI: Unidade de Terapia Intensiva;*

### Resultados das revisões sistemáticas incluídas e elegíveis

Os resultados dos desfechos relatados nas quatro revisões sistemáticas estão detalhados no **Quadro 3** (tratamento) e no **Quadro 4** (prevenção).

**Quadro 3.** Resultados para os desfechos de eficácia e segurança da hidroxiclороquina/cloroquina no TRATAMENTO da Covid-19.

Desfecho de interesse desta overview	Revisão sistemática	
	Axfors 2021 <sup>13</sup>	Singh 2021 <sup>26</sup>
<i>HCQ versus terapia de suporte ou placebo</i>		
<b>Mortalidade</b>	606/4.316 (14%) vs. 960/5.696 (16,9%); OR = 1,11; IC95% = 1,02 a 1,20; p= 0,02; I <sup>2</sup> = 0%	536/3317 (16%) vs. 884/4891 (18%); RR 1,09; IC95% 0,99 a 1,19; p =0,09; 9 ECR; I <sup>2</sup> = 0%; evidência de alta certeza
<b>Eventos adversos graves</b>	Não avaliado	<i>Eventos adversos graves atribuídos ao medicamento em estudo (efeitos adversos graves)</i>  13/505 (2.5%) vs. 18/499 (15%); RR 0,82; IC95% 0,37 a 1,79; p=0,61; 6 ECR; I <sup>2</sup> = 4%; evidência de baixa certeza
<b>Hospitalização por Covid-19 (taxa e duração)</b>	Não avaliado	<i>Duração da hospitalização</i>  Média 318 dias vs. 324 dias; DM -0,15; IC95% -0,75 a 0,45; p =0,63; 2 ECR; I <sup>2</sup> = 0%
<b>Hospitalização em unidade de terapia intensiva (taxa e duração)</b>	Não avaliado	Não avaliado

<b>Ventilação mecânica invasiva (taxa e duração)</b>	Não avaliado	<p><i>Duração da ventilação mecânica</i></p> <p>134/1596 (8,3%) vs. 229/292 (4,2%); RR 1,11; IC95% 0,91 a 1,37; p =0,71; 3 ECR; I<sup>2</sup> = 0%; evidência de moderada certeza</p> <p>Taxa</p> <p>RR = 1.,1; IC 95% = 0,91 a 1,37; 4.521participantes.; 3 ECR; evidência de moderada certeza</p>
<b>Quadro clínico</b>	Não avaliado	<p>Tempo para melhora clínica</p> <p>HR 1.01; IC95% 0,59 a 1,74; p=0,97; 1 ECR; evidência de muito baixa certeza</p>
<b>Qualquer evento adverso</b>	Não avaliado	<p>397/696 (57%) vs. 111/698 (15,9%); RR 2,90; IC95% 1,49 a 5,64; p=0,002; 6 ECR; I<sup>2</sup> = 87%; evidência de moderada certeza]</p>
<i>CQ versus terapia de suporte ou placebo*</i>		
<b>Mortalidade</b>	<p>18/160 (11%) vs. 12/147 (8%);</p> <p>OR = 1,77; IC95% = 0,15 a 21,13;</p> <p>p= 0,21; I<sup>2</sup> = 0%</p>	Nenhum estudo incluído

CQ: Cloroquina; DM: Diferença de Médias; ECR: Ensaio clínico randomizado; HQ: Hidroxicloroquina; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confiança; OR: Odds Ratio; PCR: Polymerase Chain Reaction (reação de polimerase em cadeia); RR: Risco Relativo; vs: versus.\* Singh 2021 não incluiu nenhum ECR com cloroquina.

**Quadro 4.** Estimativa dos desfechos de efetividade e segurança para as avaliações da hidroxicloroquina/cloroquina na PREVENÇÃO da Covid-19.

Desfecho de interesse da overview	Revisão sistemática	
	Bartoszko 2021 <sup>14</sup>	Singh 2021 <sup>26</sup>
<i>HCQ versus terapia de suporte ou placebo</i>		
<b>Casos de Covid-19 confirmados laboratorialmente</b>	<p>DR = 2/1000 participantes; ICRe 95% = -18/1000 a 28/1000</p> <p>OR = 1,03; ICRe 95% = 0,71 a 1,47; 6.059 participantes; 6 ECR; evidência de moderada certeza</p>	<p><i>Confirmação dentro de 14 dias</i></p> <p>RR 1,20; IC 95% = 0,50 a 2,87; 821 participantes; 1 ECR; evidência de certeza muito baixa</p>

<b>Mortalidade</b>	DR = -1/1000 participantes; ICre 95% = -2/1000 a 3/1000 RR = 0,70; ICre 95% = 0,24 a 1,99; 4.961 participantes; 4 ECR; evidência de alta certeza	Não avaliado
<b>Eventos adversos graves</b>	<i>Eventos adversos que resultaram na descontinuação da intervenção</i>  DR = 19/1000 participantes; ICre 95% = -1/1000 a 70/1000 RR = 2,34; ICre 95% = 0,93 a 6,08; 3.747 participantes; 4 ECR; evidência de moderada certeza	RR: não estimado; nenhum participante apresentou eventos adversos graves; 700 participantes; 1 ECR; evidência de certeza baixa)
<b>Hospitalização por Covid-19 (taxa e duração)</b>	Taxa DR = -1/1000 participantes; ICre 95% = -3/1000 a 4/1000 RR = 0,87; ICre 95% = 0,42 a 1,77; 5.790; 5 ECR; evidência de alta certeza	Taxa RR = 0,98; IC = 0,06 a 15,66; 821 participantes; 1 ECR; evidência de certeza muito baixa
<b>Hospitalização em unidade de terapia intensiva (taxa e duração)</b>	Não avaliado	Não avaliado
<b>Ventilação mecânica invasiva (taxa e duração)</b>	Não avaliado	Não avaliado
<b>Quadro clínico</b>	Nenhum estudo incluído	Não avaliado
<b>Qualquer evento adverso</b>	Não avaliado	RR 2,39, 95% CI 1,83 a 3,11; 700 participantes; 1 ECR; evidência de certeza moderada

DM: Diferença de Médias; DR: Diferença de risco; ECR: Ensaio clínico randomizado; HQ: Hidroxicloroquina; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confiança; ICre: Intervalo de Credibilidade; OR: Odds Ratio; PCR: Polymerase Chain Reaction, (reação de polimerase em cadeia); RR: Risco Relativo; vs: versus.

## DISCUSSÃO

Esta *overview* incluiu 14 revisões sistemáticas que avaliaram a hidroxicloroquina/cloroquina para tratamento ou prevenção de Covid-19. Após a avaliação crítica destas 14 revisões, foram

priorizadas três revisões sistemáticas para a extração da estimativa do efeito destas intervenções sobre desfechos clínicos relevantes para os pacientes<sup>13,14,26</sup>. Esta priorização levou em conta a qualidade metodológica das revisões, a quantidade de estudos incluídos, a data da busca e a robustez do método utilizado para a realização das metanálises.

Sobre o uso de hidroxiclороquina para o TRATAMENTO de Covid-19, os principais achados identificados por estas três revisões sistemáticas mostraram que:

- resulta em pouca ou nenhuma diferença na mortalidade (evidência de alta certeza);
- provavelmente aumenta o risco de qualquer evento adversos e não reduz a necessidade de ventilação mecânica (evidência de moderada certeza);
- pode ter pouco ou nenhum efeito sobre o risco de eventos adversos graves (evidência de baixa certeza);
- o efeito sobre o tempo até a melhora clínica ainda é incerto (evidência certeza muito baixa);

Sobre o uso de hidroxiclороquina para a PREVENÇÃO de Covid-19, os principais achados identificados por estas três revisões sistemáticas mostraram que:

- provavelmente resulta em pequeno aumento ou pequena redução do risco de ter Covid-19 confirmada laboratorialmente (evidência de moderada certeza);
- resulta em pouca ou nenhuma diferença na mortalidade e na taxa de hospitalização (evidência de alta certeza);
- provavelmente aumenta o risco de qualquer evento adverso e de eventos adversos que levam à descontinuação do tratamento (evidência de moderada certeza).

As três revisões sistemáticas que contribuíram com as estimativas de tamanho de efeito apresentaram alguma variabilidade relacionada aos seguintes aspectos: (i) critérios de elegibilidade da população (nível de exposição à Covid-19, por exemplo) e dos comparadores, (ii) data das buscas e (iii) abordagem das sínteses quantitativas (metanálises com métodos frequentistas *versus* bayesianas; comparações diretas, indiretas ou mistas). Esta variabilidade levou a diferentes tamanhos de efeito, mas não a diferentes direções de efeito relacionado ao uso da hidroxiclороquina/cloroquina. Alguma variação também foi observada quanto à certeza no corpo final da evidência obtida para cada desfecho, e este fato pode ser justificado pelo maior número de estudos, participantes e/ou eventos na revisão mais recente<sup>14</sup>, o que contribuiu para maior precisão nas estimativas e maior certeza na evidência.

Os achados desta *overview* são consistentes com os resultados de sínteses anteriores realizadas por este mesmo grupo de autores<sup>27</sup>. Uma *overview* prévia, identificada na literatura, avaliou várias intervenções para Covid-19, incluiu 23 revisões sistemáticas com diferentes desenhos de estudos primários, e não identificou benefícios clínicos da hidroxiclороquina/cloroquina<sup>28</sup>, corroborando os achados da presente *overview*.

Considerando os resultados existentes até o momento para os desfechos de eficácia e segurança clinicamente relevantes, é pouco provável que futuros ensaios clínicos impactem substancialmente os achados desta *overview* e sejam capazes de alterar a direção dos efeitos atualmente estimados da hidroxiclороquina/ cloroquina para Covid-19. No entanto, sínteses de evidências e revisões sistemáticas devem ser atualizadas periodicamente para incluir eventuais ensaios clínicos randomizados que já estejam em andamento, ou que ainda não tenham publicado seus resultados, pela possibilidade de aumentar a precisão e a confiança nas estimativas atuais. Adicionalmente, esforços ainda precisam ser realizados para melhorar a qualidade do planejamento, da condução e do relato de diretrizes (*guidelines*) e recomendações práticas sobre o manejo farmacológico da Covid-19, para que elas possam refletir de forma clara e imparcial o cenário atual das evidências. Isso é essencial para apoiar a conduta de profissionais de saúde, informar gestores e reduzir a incerteza da população sobre os efeitos destas e de outras intervenções propostas para os cuidados relacionados à Covid-19.

## CONCLUSÃO

Esta *overview* identificou 14 revisões sistemáticas sobre os efeitos da hidroxiclороquina/cloroquina para Covid-19. Com base nas três revisões sistemáticas mais recentes, com melhor qualidade metodológica e considerando comparações diretas, não foram identificados benefícios em desfechos clinicamente relevantes de eficácia e ainda há possibilidade de maior risco de eventos adversos com o uso destes medicamentos quando comparados ao placebo, nenhuma intervenção ou com a terapia de suporte, tanto para prevenção quanto para o tratamento de Covid-19.



## INFORMAÇÕES ADICIONAIS

### Sobre os autores

Ana Luiza Cabrera Martimbianco, MSc, PhD. Pesquisadora, Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL). Professora, Universidade Metropolitana de Santos (Unimes). Pesquisadora, Oxford-Brazil EBM Alliance.

Ângela Maria Bagattini, MSc. Pesquisadora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

Rachel Riera, MD, MSc, PhD. Coordenadora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL). Professora, Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo. Co-diretora, Oxford-Brazil EBM Alliance.

Rafael Leite Pacheco, MD, MSc. Pesquisador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL). Professor, Centro Universitário São Camilo (CUSC). Pesquisador, Oxford-Brazil EBM Alliance.

**Declaração de conflitos de interesse:** os autores declaram não possuir conflitos de interesse relacionados à condução deste estudo.

**Fonte externa de financiamento:** nenhuma.

**Data da finalização do estudo:** 15 de maio de 2021

## REFERÊNCIAS

1. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021).
2. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. PMID: 33782057.
3. 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.
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.
5. 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* (Clinical research ed). 2008;336(7650):924-6.
6. Agstam S, Yadav A, Kumar-M P, Gupta A. Hydroxychloroquine and QTc prolongation in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Indian Pacing*

- Electrophysiol J. 2021 Jan-Feb;21(1):36-43. doi: 10.1016/j.ipej.2020.10.002. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33075484; PMCID: PMC7563579.
7. Bienvenu AL, Marty AM, Jones MK, Picot S. Systematic review of registered trials of Hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19 health-care workers at the first third of 2020. *One Health*. 2020 Dec;10:100141. doi: 10.1016/j.onehlt.2020.100141. Epub 2020 May 19. PMID: 32562480; PMCID: PMC7235596.
  8. Duggal S, Choudhuri AH, Ahuja B, Biswas PS. The efficacy and safety of hydroxychloroquine intreatment of COVID-19-a systemic review and meta-analysis. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2021, 25:suppl 1(S67).
  9. Hong TS, Gonzalez J, Nahass RG, Brunetti L. Impact of Hydroxychloroquine on Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacy (Basel)*. 2020 Nov 5;8(4):208. doi: 10.3390/pharmacy8040208. PMID: 33167571; PMCID: PMC7711623.
  10. Patel TK, Barvaliya M, Kevadiya BD, Patel PB, Bhalla HL. Does Adding of Hydroxychloroquine to the Standard Care Provide any Benefit in Reducing the Mortality among COVID-19 Patients?: a Systematic Review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2020 Sep;15(3):350-358. doi: 10.1007/s11481-020-09930-x. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32519281; PMCID: PMC7280684.
  11. Saini S, Babita PC. Hydroxychloroquine (HCQ) as an emerging and promising drug candidate in covid-19 pandemic -a systematic review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2020, 11(11): 5290-97.
  12. T K S, G S. Will the antimalarial drug take over to combat COVID-19? *Z Gesundh Wiss*. 2020 Apr 29:1-4. doi: 10.1007/s10389-020-01293-0. Epub ahead of print. PMID: 32351873; PMCID: PMC7189021.
  13. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun*. 2021 Apr 15;12(1):2349. doi: 10.1038/s41467-021-22446-z. PMID: 33859192; PMCID: PMC8050319. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0* (updated July 2019). [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook). (Acessado em 9 de abril, 2021).
  14. Bartoszko JJ, Siemieniuk RAC, Kum E, et al. Brignardello-Petersen R. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Apr 26;373:n949. doi: 10.1136/bmj.n949. PMID: 33903131; PMCID: PMC8073806.

15. Bignardi PR, Vengrus CS, Aquino BM, Cerci Neto A. Use of hydroxychloroquine and chloroquine in patients with COVID-19: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pathog Glob Health*. 2021 May;115(3):139-150. doi: 10.1080/20477724.2021.1884807. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33573530; PMCID: PMC7885725.
16. Chowdhury MS, Rathod J, Gernsheimer J. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19. *Acad Emerg Med*. 2020 Jun;27(6):493-504. doi: 10.1111/acem.14005. Epub 2020 May 29. PMID: 32359203; PMCID: PMC7267507.
17. Diallo A, Carlos-Bolumbu M, Traoré M, Diallo MH, Jedrecy C. An updated systematic review and network meta-analysis of 25 randomized trials assessing the efficacy and safety of treatments in COVID-19 disease. *J Public Health Res*. 2021 Feb 3;10(1):1945. doi: 10.4081/jphr.2021.1945. PMID: 33634043; PMCID: PMC7883016.
18. Eljaaly K, Alireza KH, Alshehri S, Al-Tawfiq JA. Hydroxychloroquine safety: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Jul-Aug;36:101812. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101812. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32645478; PMCID: PMC7342171.
19. Elsayah HK, Elsokary MA, Elrazzaz MG, Elshafie AH. Hydroxychloroquine for treatment of nonsevere COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1265-1275. doi: 10.1002/jmv.26442. Epub 2020 Sep 29. PMID: 32808712; PMCID: PMC7461373.
20. Eze P, Mezue KN, Nduka CU, Obianyo I, Egbuche O. Efficacy and safety of chloroquine and hydroxychloroquine for treatment of COVID-19 patients-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Cardiovasc Dis*. 2021 Feb 15;11(1):93-107. PMID: 33815925; PMCID: PMC8012280.
21. Kashour Z, Kashour T, Gerberi D, Tleyjeh IM. Mortality, viral clearance, and other clinical outcomes of hydroxychloroquine in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Transl Sci*. 2021 Feb 19;10.1111/cts.13001. doi: 10.1111/cts.13001. Epub ahead of print. PMID: 33606894; PMCID: PMC8013604.
22. Lewis K, Chaudhuri D, Alshamsi F, et al. GUIDE Group. The efficacy and safety of hydroxychloroquine for COVID-19 prophylaxis: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2021 Jan 6;16(1):e0244778. doi: 10.1371/journal.pone.0244778. PMID: 33406138; PMCID: PMC7787432.

23. Maraolo AE, Grossi A. Safety of hydroxychloroquine for treatment or prevention of SARS-CoV-2 infection: A rapid systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Mar;9(1):31-36. doi: 10.1002/iid3.374. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33244901; PMCID: PMC7753686.
24. Pathak DSK, Salunke DAA, Thivari DP, et al. No benefit of hydroxychloroquine in COVID-19: Results of Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials". *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Nov-Dec;14(6):1673-1680. doi: 10.1016/j.dsx.2020.08.033. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32905939; PMCID: PMC7462641.
25. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 30;370:m2980. doi: 10.1136/bmj.m2980. Update in: *BMJ*. 2020 Sep 11;370:m3536. Update in: *BMJ*. 2020 Dec 17;371:m4852. Update in: *BMJ*. 2021 Mar 31;372:n858. Erratum in: *BMJ*. 2021 Apr 13;373:n967. PMID: 32732190; PMCID: PMC7390912.
26. Singh B, Ryan H, Kredo T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 12;2(2):CD013587. doi: 10.1002/14651858.CD013587.pub2. PMID: 33624299; PMCID: PMC8094389.
27. Pacheco RL, Oliveira Junior H, Bagattini AM, Pachito DV, Reis LFL, Riera R. Hidroxicloroquina e cloroquina para covid-19: síntese temporal das evidências. In: *Acesso e cuidados especializados volume 5*. Brasília, DF: Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS. 1ª ed, 2021: 286.
28. Khalili M, Chegeni M, Javadi S, Farokhnia M, Sharifi H, Karamouzian M. Therapeutic interventions for COVID-19: a living overview of reviews. *Ther Adv Respir Dis*. 2020 Jan-Dec;14:1753466620976021. doi: 10.1177/1753466620976021. PMID: 33326318; PMCID: PMC7747112.

**ANEXOS**
**Anexo 1. Estratégia de busca para as bases de dados eletrônicas.**

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
<b>Cochrane Library</b>	<p>#1 MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees</p> <p>#2 COVID OR "COVID 19" OR "COVID-19" OR "COVID-19 Virus Disease" OR "COVID 19 Virus Disease" OR "COVID-19 Virus Diseases" OR "COVID-19 Virus Infection" OR "COVID 19 Virus Infection" OR "COVID-19 Virus Infections" OR "2019-nCoV Infection" OR "2019 nCoV Infection" OR "2019-nCoV Infections" OR "Coronavirus Disease-19" OR "Coronavirus Disease 19" OR "2019 Novel Coronavirus Disease" OR "2019 Novel Coronavirus Infection" OR "2019-nCoV Disease" OR "2019 nCoV Disease" OR "2019-nCoV Diseases" OR "COVID19" OR "Coronavirus Disease 2019" OR "SARS Coronavirus 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infection" OR "SARS CoV 2 Infection" OR "SARS-CoV-2 Infections" OR "COVID-19 Pandemic" OR "COVID 19 Pandemic" OR "COVID-19 Pandemics"</p> <p>#3 MeSH descriptor: [SARS-CoV-2] explode all trees</p> <p>#4 "Coronavirus Disease 2019 Virus" OR "2019 Novel Coronavirus" OR (2019 Novel Coronaviruses) OR "Coronavirus, 2019 Novel" OR "Novel Coronavirus, 2019" OR (Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus) OR "SARS-CoV-2 Virus" OR "SARS CoV 2 Virus" OR "SARS-CoV-2 Viruses" OR "2019-nCoV" OR "COVID-19 Virus" OR "COVID 19 Virus" OR "COVID-19 Viruses" OR (Wuhan Coronavirus) OR "SARS Coronavirus 2" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"</p> <p>#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees</p> <p>#7 (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine)</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees</p> <p>#9 Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR Chlorochin OR Chingamin OR Khingamin OR Nivaquine OR (Chloroquine Sulfate) OR (Sulfate, Chloroquine) OR (Chloroquine Sulphate) OR (Sulphate, Chloroquine) OR Aralen OR Arequin OR Arechine</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Antimalarials] explode all trees</p> <p>#11 (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric</p> <p>#12 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11</p> <p>#13 #5 AND #12</p> <p>#14 #13 in Cochrane Reviews</p>	<p>7</p>

<b>Embase (via Elsevier)</b>	<p>#1 'coronavirus disease 2019'/exp OR (COVID 19) OR (COVID-19 Virus Disease) OR (COVID 19 Virus Disease) OR (COVID-19 Virus Diseases) OR (Disease, COVID-19 Virus) OR (Virus Disease, COVID-19) OR (COVID-19 Virus Infection) OR (COVID 19 Virus Infection) OR (COVID-19 Virus Infections) OR (Infection, COVID-19 Virus) OR (Virus Infection, COVID-19) OR (2019-nCoV Infection) OR (2019 nCoV Infection) OR (2019-nCoV Infections) OR (Infection, 2019-nCoV) OR (Coronavirus Disease-19) OR (Coronavirus Disease 19) OR (2019 Novel Coronavirus Disease) OR (2019 Novel Coronavirus Infection) OR (2019-nCoV Disease) OR (2019 nCoV Disease) OR (2019-nCoV Diseases) OR (Disease, 2019-nCoV) OR COVID19 OR (Coronavirus Disease 2019) OR (Disease 2019, Coronavirus) OR (SARS Coronavirus 2 Infection) OR (SARS-CoV-2 Infection) OR (Infection, SARS-CoV-2) OR (SARS CoV 2 Infection) OR (SARS-CoV-2 Infections) OR (COVID-19 Pandemic) OR (COVID 19 Pandemic) OR (COVID-19 Pandemics) OR (Pandemic, COVID-19)</p> <p>#2 'Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR (Coronavirus Disease 2019 Virus) OR (2019 Novel Coronavirus) OR (2019 Novel Coronaviruses) OR (Coronavirus, 2019 Novel) OR (Novel Coronavirus, 2019) OR (Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus) OR (SARS-CoV-2 Virus) OR (SARS CoV 2 Virus) OR (SARS-CoV-2 Viruses) OR (Virus, SARS-CoV-2) OR (2019-nCoV) OR (COVID-19 Virus) OR (COVID 19 Virus) OR (COVID-19 Viruses) OR (Virus, COVID-19) OR (Wuhan Coronavirus) OR (Coronavirus, Wuhan) OR (SARS Coronavirus 2) OR (Coronavirus 2, SARS) OR (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 'hydroxychloroquine'/exp OR (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine)</p> <p>#5 'chloroquine'/exp OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR Chlorochin OR Chingamin OR Khingamin OR Nivaquine OR (Chloroquine Sulfate) OR (Sulfate, Chloroquine) OR (Chloroquine Sulphate) OR (Sulphate, Chloroquine) OR Aralen OR Arequin OR Arechine</p> <p>#6 'antimalarial agent'/exp OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric</p> <p>#7 #4 OR #5 OR #6</p> <p>#8 #3 AND #7</p> <p>#9 #8 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	2.615
------------------------------	--	-------

<b>MEDLINE (via PubMed)</b>	<p>#1 "COVID-19"[Mesh] OR (COVID 19) OR (COVID-19 Virus Disease) OR (COVID 19 Virus Disease) OR (COVID-19 Virus Diseases) OR (Disease, COVID-19 Virus) OR (Virus Disease, COVID-19) OR (COVID-19 Virus Infection) OR (COVID 19 Virus Infection) OR (COVID-19 Virus Infections) OR (Infection, COVID-19 Virus) OR (Virus Infection, COVID-19) OR (2019-nCoV Infection) OR (2019 nCoV Infection) OR (2019-nCoV Infections) OR (Infection, 2019-nCoV) OR (Coronavirus Disease-19) OR (Coronavirus Disease 19) OR (2019 Novel Coronavirus Disease) OR (2019 Novel Coronavirus Infection) OR (2019-nCoV Disease) OR (2019 nCoV Disease) OR (2019-nCoV Diseases) OR (Disease, 2019-nCoV) OR COVID19 OR (Coronavirus Disease 2019) OR (Disease 2019, Coronavirus) OR (SARS Coronavirus 2 Infection) OR (SARS-CoV-2 Infection) OR (Infection, SARS-CoV-2) OR (SARS CoV 2 Infection) OR (SARS-CoV-2 Infections) OR (COVID-19 Pandemic) OR (COVID 19 Pandemic) OR (COVID-19 Pandemics) OR (Pandemic, COVID-19)</p> <p>#2 "SARS-CoV-2"[Mesh] OR (Coronavirus Disease 2019 Virus) OR (2019 Novel Coronavirus) OR (2019 Novel Coronaviruses) OR (Coronavirus, 2019 Novel) OR (Novel Coronavirus, 2019) OR (Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus) OR (SARS-CoV-2 Virus) OR (SARS CoV 2 Virus) OR (SARS-CoV-2 Viruses) OR (Virus, SARS-CoV-2) OR (2019-nCoV) OR (COVID-19 Virus) OR (COVID 19 Virus) OR (COVID-19 Viruses) OR (Virus, COVID-19) OR (Wuhan Coronavirus) OR (Coronavirus, Wuhan) OR (SARS Coronavirus 2) OR (Coronavirus 2, SARS) OR (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 "Hydroxychloroquine"[Mesh] OR (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine)</p> <p>#5 "Chloroquine"[Mesh] OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR Chlorochin OR Chingamin OR Khingamin OR Nivaquine OR (Chloroquine Sulfate) OR (Sulfate, Chloroquine) OR (Chloroquine Sulphate) OR (Sulphate, Chloroquine) OR Aralen OR Arequin OR Arechine</p> <p>#6 "Antimalarials"[Mesh] OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-quinoliny)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric</p> <p>#7 #4 OR #5 OR #6</p> <p>#8 #3 AND #7</p>	<p>3.163</p>
<b>Total</b>	<p>-----</p>	<p>5.785</p>

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

**Anexo 2.** Estudos excluídos e razões para a exclusão.

	<b>Referência</b>	<b>Razão para exclusão</b>
<b>1</b>	Agstam 2021	Não considerou exclusivamente ensaios clínicos randomizados ou <i>quasi-randomizados</i>
<b>2</b>	Bienvenua 2020	Não avaliou desfechos, apenas relatou quantos estudos estão em andamento.
<b>3</b>	Duggal, 2021	Não considerou exclusivamente ensaios clínicos randomizados ou <i>quasi-randomizados</i>
<b>4</b>	Hong 2020	Não considerou exclusivamente ensaios clínicos randomizados ou <i>quasi-randomizados</i>
<b>5</b>	Patel 2020	Não considerou exclusivamente ensaios clínicos randomizados ou <i>quasi-randomizados</i>
<b>6</b>	Saini 2020	Não considerou exclusivamente ensaios clínicos randomizados ou <i>quasi-randomizados</i>
<b>7</b>	Sivabakya 2020	Não considerou exclusivamente ensaios clínicos randomizados ou <i>quasi-randomizados</i>



**Anexo 3.** Qualidade/certeza das revisões sistemáticas incluídas, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.

Revisão (Autor / Ano)	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6	Item 7	Item 8	Item 9	Item 10	Item 11	Item 12	Item 13	Item 14	Item 15	Item 16	Avaliação final
Axfors 2021	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta
Bartoskzo 2021	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta
Bignardi 2021	S	N	N	PS	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S	S	S	Baixa
Chowdhury 2020	S	N	N	PS	S	N	N	S	PS	N	NA	NA	N	N	NA	S	Criticamente baixa
Diallo 2021	S	S	N	PS	S	S	N	S	S	S	S	N	N	S	S	S	Baixa
Eljaaly 2020	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Não avaliado
Elsawah 2021	S	S	N	PS	S	N	N	S	S	N	S	N	N	S	N	N	Baixa
Eze 2021	S	S	N	S	N	N	S	S	S	N	S	S	S	N	N	S	Moderada
Kashour 2021	S	N	N	PS	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	Moderada
Lewis 2021	S	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	NA	S	Moderada
Maraolo 2020	S	S	N	S	N	N	N	S	S	N	S	N	S	S	NA	S	Moderada
Pathak 2020	S	N	N	PS	S	N	N	S	N	N	S	N	N	S	N	S	Criticamente baixa
Singh 2021	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta
Siemieniuk 2021	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta

*N = Não; NA = Não se aplica; PS: Parcialmente sim; S = Sim.*