
HIDROXICLOROQUINA (HCQ) PROFILÁTICA E NA COVID-19 LEVE

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

Elaboração: junho de 2021.

Autoria: Associação Médica Brasileira.

Participantes: Alexandre Naime, Hélio Bacha e Suzana Tanni.

Grupo MBE AMB: Wanderley Marques Bernardo.

ÍNDICE

SEÇÃO	PÁGINA
QUESTÃO CLÍNICA	03
MÉTODO	03
RESULTADOS	04
RISCO DE VIESES E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	11
SÍNTESE DA EVIDÊNCIA E RECOMENDAÇÃO	12
REFERÊNCIAS	13
ANEXOS	15

QUESTÕES CLÍNICAS

Em pacientes sem diagnóstico de COVID-19, mas submetidos a ambientes com possibilidade de contágio, o uso de Hidroxicloroquina evita o adoecimento? Em pacientes com quadro leve de COVID-19, o uso de Hidroxicloroquina reduz a hospitalização ou a mortalidade, e não aumenta o risco de eventos adversos?

MÉTODO

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE PARA OS ESTUDOS A SEREM INCLUÍDOS

PICO

- Paciente: sem COVID confirmado por PCR (profilaxia) ou com COVID-19 leve (tratamento);
- Intervenção: Hidroxicloroquina;
- Comparação: Tratamento padrão ou placebo;
- Outcome: ocorrência de doença, hospitalização (enfermaria ou UTI), mortalidade e eventos adversos.

Desenho de estudo: Ensaios clínicos randomizados (ECR) fase 3 e Revisões sistemáticas de ECR fase 3 atendendo ao PICO.

Sem limites de período consultado, de idioma ou de disponibilidade de texto completo.

BASES CONSULTADAS COM AS RESPECTIVAS ESTRATÉGIAS

Medline, EMBASE, Central Cochrane e Clinical Trials

#1 = COVID OR COV OR CORONAVIRUS OR SARS

#2 = (Chloroquine OR Chlorochin OR Hydroxychloroquine OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin)

#3 = #1 AND #2

#4 = #3 AND Random*

DADOS EXTRAÍDOS

Serão extraídos dos trabalhos os dados referentes à autoria, ano de publicação, descrição dos pacientes, das intervenções (HCQ e comparação), dos desfechos e do tempo de seguimento.

RISCO DE VIESES E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

O risco de vieses será avaliado por meio dos itens do Rob 2¹, acrescidos de outros elementos fundamentais, e expresso em muito grave, grave ou não grave. A qualidade da evidência será extrapolada a partir do risco de vieses obtido do (s) estudo (s) (se não houver meta-análise) utilizando a terminologia GRADE² em muito baixa, baixa e elevada, e por meio do software GRADEpro² (se houver meta-análise) em muito baixa, baixa, moderada e elevada.

ANÁLISE E SÍNTESE DOS DESFECHOS

Os desfechos quando categóricos serão expressos por grupo (Hidroxicloroquina e comparação) e por meio do número de eventos e do risco calculado (%) para cada grupo (divisão do número de eventos pelo total de pacientes em cada grupo). Caso a diferença do risco (DR) entre os grupos seja significativa (confiança de 95%) esta será expressa acompanhada do Intervalo de Confiança de 95% (IC95%) e do Número Necessário para tratar (NNT) ou para produzir dano (NNH).

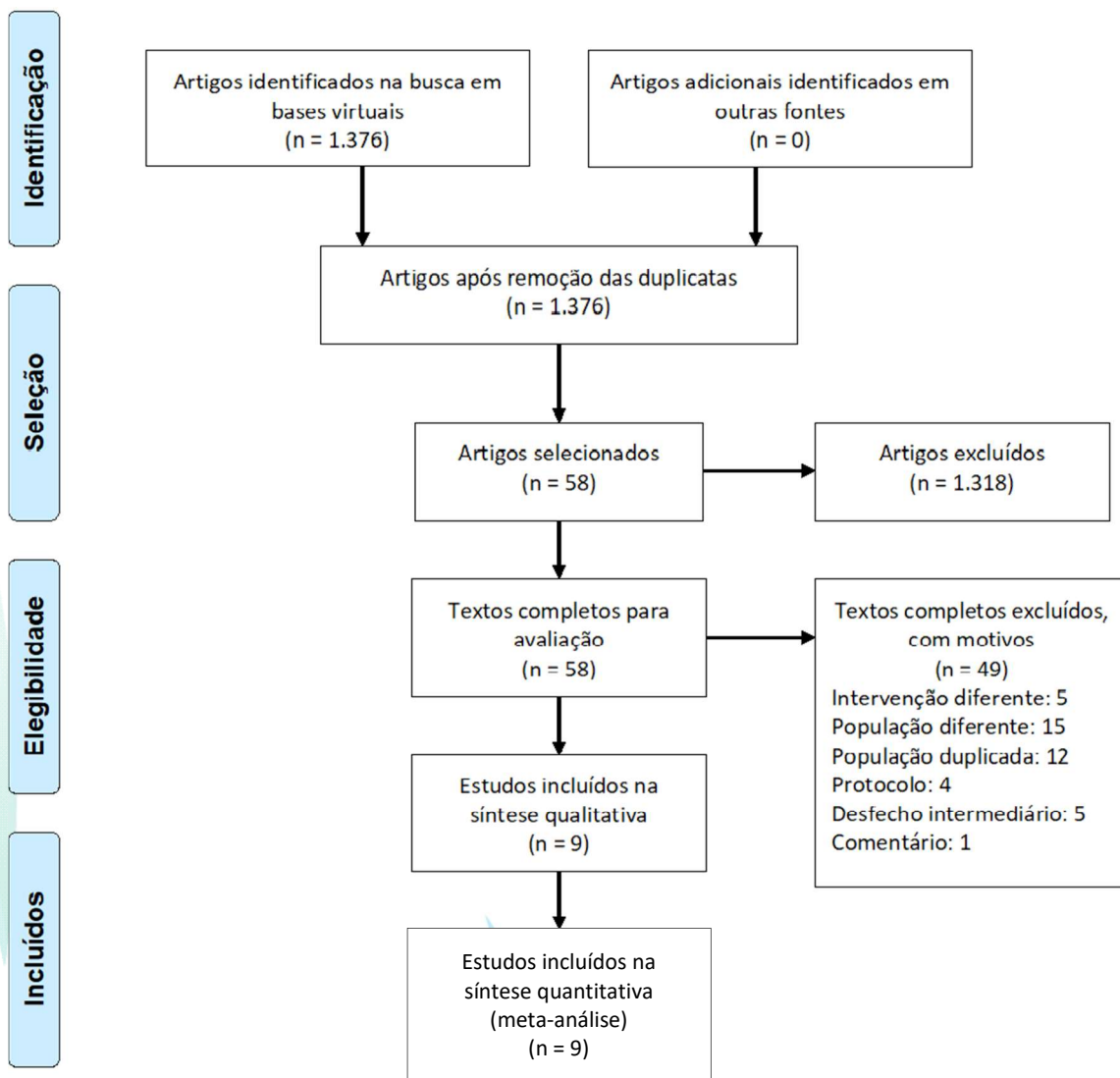
Se houver mais de um estudo incluído com desfechos comuns este serão agregados por meio da meta-análise utilizando-se o software RevMan 5.4³.

RESULTADOS

Foram recuperados 422, 117, 561 e 276 estudos na base Medline, Embase, Central Cochrane e Clinical Trials.gov, respectivamente. Eliminando-se as duplicatas e atendendo aos critérios de elegibilidade foram selecionados 58 estudos para que seus textos completos fossem acessados (Medline: 51, Embase: 4 e Clinical Trials: 3) dos quais se excluiu 49 trabalhos (motivos de exclusão no anexo Tabela 1 – planilha Inclusão/Exclusão motivos). Então, disponível para sustentar esta avaliação atendendo aos critérios de elegibilidade adotados há 9 ensaios randomizados, cujas

características, resultados, risco de vieses, qualidade da evidência e síntese da evidência são descritos a seguir ⁵⁻¹².

Diagrama de recuperação e seleção da evidência – Figura 1



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS DE HCQ NA PROFILAXIA DA COVID-19

Em profissionais de saúde em dois hospitais dos EUA foram randomizados 132 pacientes (de 139 avaliados), sendo 66 para grupo. Foram randomizados pacientes antes de realizar os testes de positividade de COVID-19, pois estes foram excluídos do uso do fármaco (dose de HCQ 600 mg/dia por 8 semanas). O desfecho principal foi mensurado por swab nasal de RT-PCR na 4 e 8 sem ou se apresentassem sintomas da infecção da COVID-19. O desfecho secundário foi avaliar modificação de intervalo QT, mas foi adicionado como emenda posterior ao protocolo. Foram coletadas informações de efeitos adversos. 64 pacientes do grupo HCQ e destes foram testados 52 swabs e 54 swabs na 4 e 8 sem respectivamente. No grupo placebo foram 52 e 54 swabs na 4 e 8 semanas [(PATCH) Investigators NCT04329923]⁴.

Em sujeitos com até 96h de exposição a alto risco a HCQ: 400 mg foi utilizada por 3 dias seguido de 200 mg/dia por 11 dias, com o placebo de vitamina C. O desfecho de infecção foi mensurado em 14 dias e 28 dias com RT-PCR (NCT04328961)⁵.

Foi realizado estudo em pessoas com alto risco de contaminação por terem exposição no trabalho e que tiveram exposição de casos índices em 9 Centros de saúde da Espanha. Estudo aberto, que permitiu cross-over, dose de HCQ de 800 mg no D1 e 600 mg de D2-D6. Desfecho foi mensuração de swab de RT-PCR em 14 dias. Foi avaliado eventos adversos monitorados. Total de 672 casos índices refletiu em 2.485 pessoas de contato, sendo randomizados em 1.206 para HCQ e 1.279 para tratamento padrão. Houve 171 dados omissos no resultado principal [(BCN-PEP-CoV2) NCT04304053]⁶.

Indivíduos sob alto risco de contaminação (profissionais de saúde) foram randomizados a utilizar HCQ 400 mg uma vez/sem por 12 semanas, HCQ 400 mg duas vezes/sem por 12 semanas ou placebo (ácido fólico). Os desfechos têm problema de detecção se considerar o critério de sintomas possível ou provável de COVID-19, pois nem todos os indivíduos fizeram o teste de RT-PCR [NCT04328467 (PEP TEAM)]⁷.

Indivíduos com alto risco de contaminação foram avaliados em população selecionada nos EUA e Canadá por avisos de mídia em até 4 dias após ter caso índice positivo. As pessoas eram assintomáticas. Foi utilizada HCQ na dose de ataque de 800 mg, seguido de 600 mg em 6-8 horas após ataque, seguido de 600 mg por mais 4 dias. O desfecho analisado foi RT-PCR positivo no D14. Foi observado taxa de hospitalização e eventos adversos (NCT04308668)⁸.

DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS DE HCQ NO TRATAMENTO DA COVID-19 LEVE

Estudo com randomização com braço HCQ, Lopinavir-ritonavir e placebo. A dose de HCQ foi de 800 mg de ataque seguido de 400 mg/dia por 9 dias. População não hospitalizada, sintomática com RT-PCR positivo (TOGETHER)⁹.

Estudo em duas unidades de saúde de Qatar avaliou pacientes com COVID-19, com sintomas leves e não hospitalizados. Estudo triplo cego, com desfecho primário de carga viral no D6 de tratamento. Um braço usou HCQ 600 mg/dia por uma semana e outro braço placebo (teve braço com adição de azitromicina). Evento adverso com ECG para mensuração de QT. Desfecho secundário há descrição de hospitalização. Foram 152 pacientes randomizados no grupo HCQ com ITT em 150, 152 no grupo placebo com 147 para ITT (NCT04349592)¹⁰.

Estudo aberto, com sintomas de COVID-19 menor que 5 dias com RT-PCR positivo. A dose de HCQ foi de 800 mg no D1 seguido de 400 mg/dia por 6 dias. Desfechos foram carga viral, hospitalização [(BCN-PEP-CoV2) NCT04304053]¹¹.

Grupo Americano-Canadense, usando protocolo de tratamento em pacientes sintomáticos leves com início dos sintomas em até 4 dias. Dose de HCQ foi de 800 mg de ataque, seguido de 600 mg em 6-8 horas após e seguido de 600 mg/dia por 4 dias (total de dias em tratamento foi de 5 dias). Controle foi com ácido fólico (NCT04308668)¹².

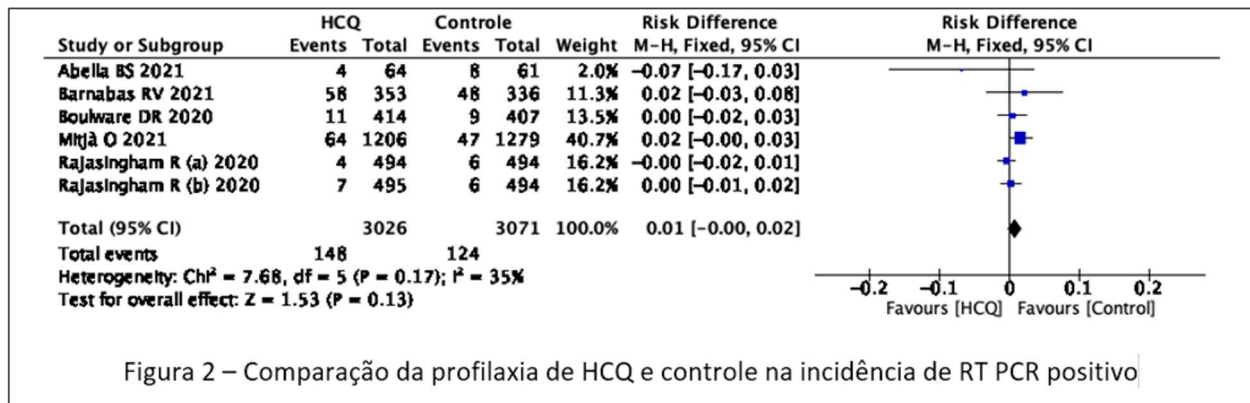
RESULTADO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Os resultados (desfechos) serão expressos em relação à profilaxia com HCQ: RT PCR positivo (maior tempo de seguimento), hospitalização, eventos adversos, eventos

adversos graves, óbitos; e em relação ao tratamento com HCQ: hospitalização, eventos adversos, eventos adversos graves, óbitos. O controle variou entre os estudos (anexo Tabela 2).

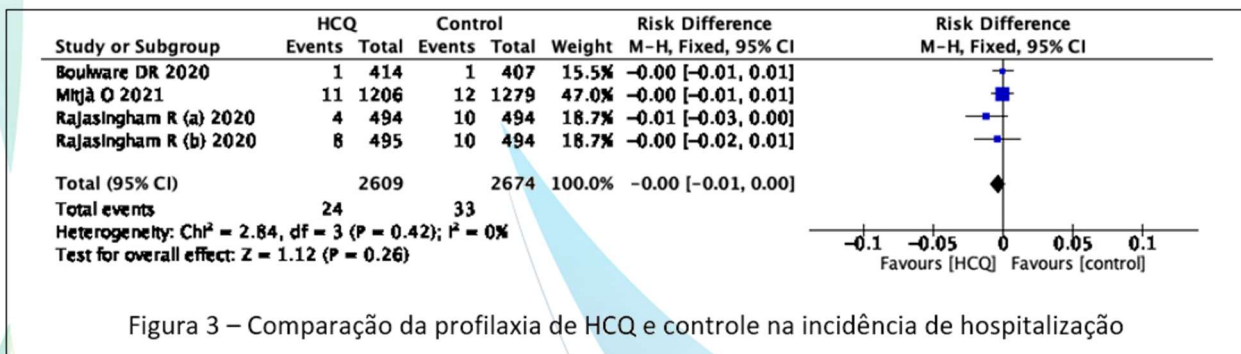
RESULTADO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS DE HCQ NA PROFILAXIA DA COVID-19

Incidência de COVID-19 (RT PCR positivo) – Figura 2



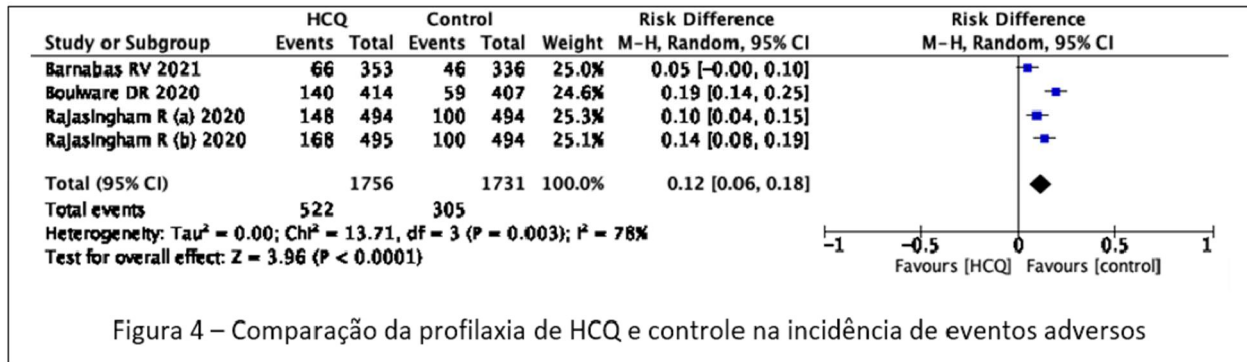
Não há diferença na incidência de COVID (RT PCR +) em pacientes com o uso profilático comparado entre HCQ e controle, no seguimento entre 2 e 8 semanas (Figura 2). Qualidade da evidência moderada.

Hospitalização – Figura 3



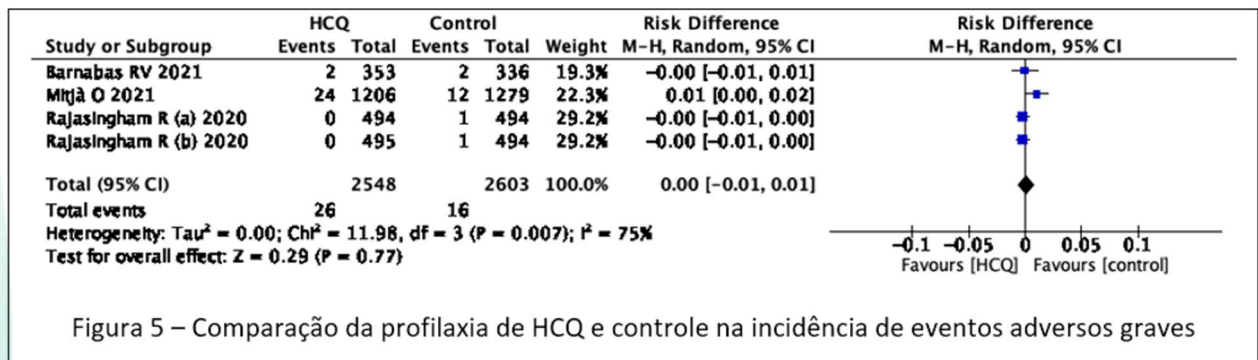
Não há diferença na incidência de hospitalização em pacientes com o uso profilático comparado entre HCQ e controle, no seguimento entre 2 e 8 semanas (Figura 3). Qualidade da evidência moderada (anexo Tabela 3).

Eventos adversos – Figura 4



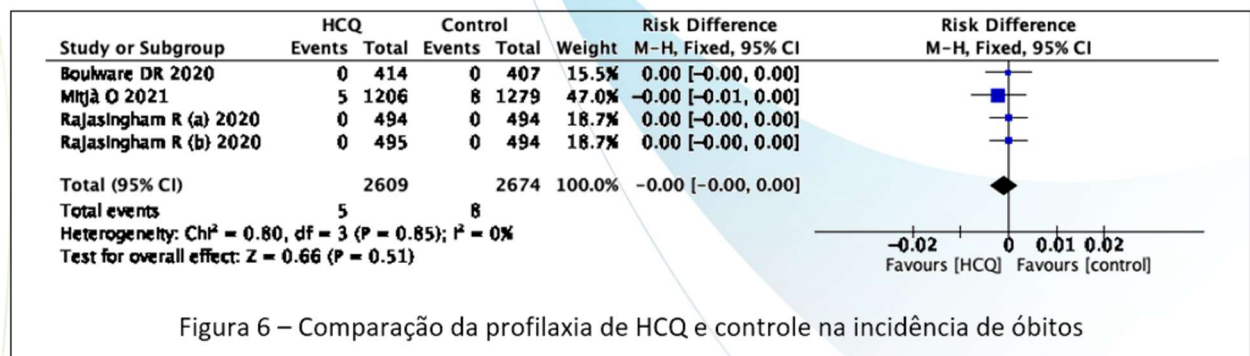
O uso de profilático de HCQ aumenta o risco de eventos adversos em 12% (IC95% 6 a 8%) – NNH:9, quando comparado ao controle no seguimento entre 2 e 8 semanas (Figura 4). Qualidade da evidência muito baixa (anexo Tabela 3).

Eventos adversos graves – Figura 5



Não há diferença na incidência de eventos adversos graves em pacientes com o uso profilático comparando-se HCQ e controle, no seguimento entre 2 e 8 semanas (Figura 5). Qualidade da evidência muito baixa (anexo Tabela 3).

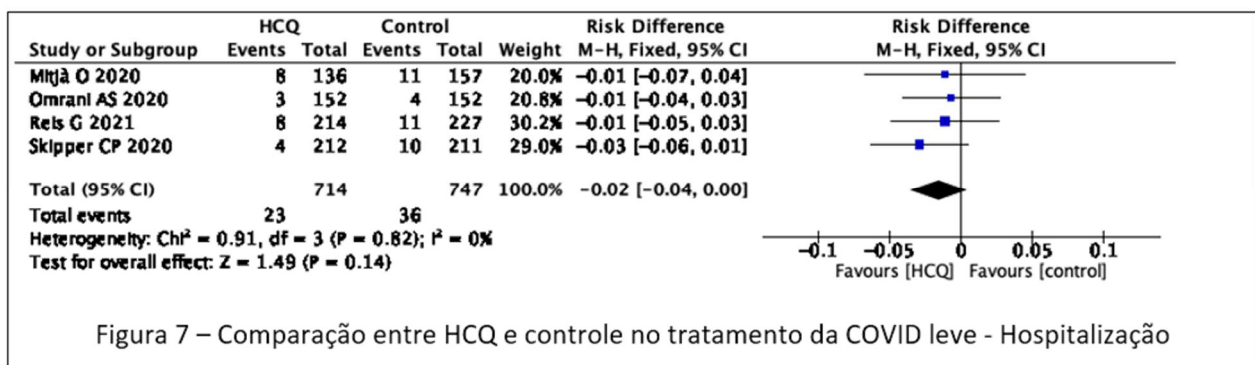
Óbitos – Figura 6



Não há diferença na incidência de óbitos em pacientes com o uso profilático comparando-se HCQ e controle, no seguimento entre 2 e 8 semanas (Figura 6). Qualidade da evidência moderada (anexo Tabela 3).

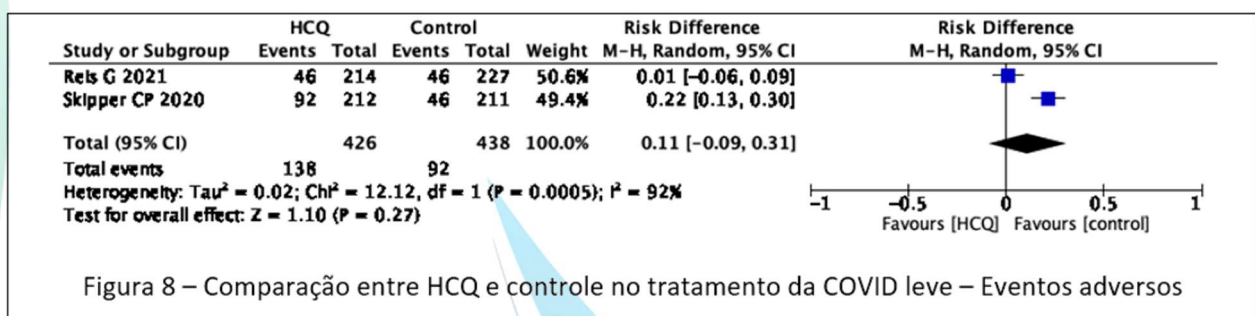
RESULTADO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS DE HCQ NO TRATAMENTO DA COVID LEVE

Hospitalização – Figura 7



Não há diferença na hospitalização, quando comparado HCQ e controle, no tratamento de pacientes com quadro de COVID leve (Figura 7). Qualidade da evidência alta (anexo Tabela 4).

Eventos adversos – Figura 8



Não há diferença nos eventos adversos, quando comparado HCQ e controle, no tratamento de pacientes com quadro de COVID leve (Figura 8). Qualidade da evidência muito baixa (anexo Tabela 4).

Eventos adversos graves – Figura 9

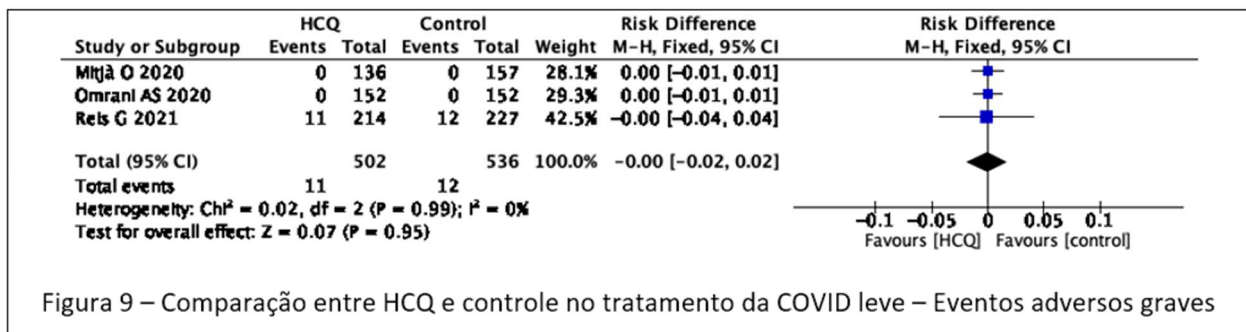


Figura 9 – Comparação entre HCQ e controle no tratamento da COVID leve – Eventos adversos graves

Não há diferença nos eventos adversos graves, quando comparado HCQ e controle, no tratamento de pacientes com quadro de COVID leve (Figura 9). Qualidade da evidência alta (anexo Tabela 4).

Óbitos – Figura 10

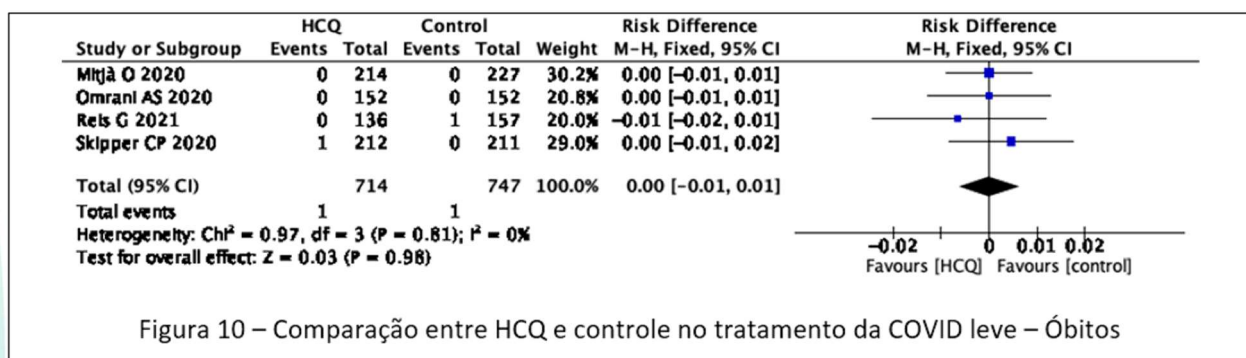


Figura 10 – Comparação entre HCQ e controle no tratamento da COVID leve – Óbitos

Não há diferença nos óbitos, quando comparado HCQ e controle, no tratamento de pacientes com quadro de COVID leve (Figura 10). Qualidade da evidência alta (anexo Tabela 4).

RISCO DE VIESES E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

O risco de vieses dos estudos incluídos para suportar as conclusões sobre a profilaxia é grave devido às limitações metodológicas relacionadas a: perdas, características prognósticas, análise por intenção de tratamento (ITT) e no cálculo amostral.

O risco de vieses dos estudos incluídos para suportar as conclusões sobre o tratamento é não grave.

A qualidade da evidência na análise de profilaxia variou de acordo com o desfecho analisado: diagnóstico de COVID (moderada), hospitalização (moderada), eventos adversos (muito baixa), eventos adversos graves (muito baixa) e óbitos (moderada).

A qualidade da evidência na análise de tratamento variou de acordo com o desfecho analisado: hospitalização (alta), eventos adversos (muito baixa), eventos adversos graves (alta) e óbitos (alta).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA (CONCLUSÃO)

Não há diferença na incidência de COVID (RT PCR +), hospitalização, eventos adversos graves e de óbitos em pacientes com o uso profilático comparando-se HCQ e controles sem HCQ, no seguimento entre 2 e 8 semanas. O uso de profilático de HCQ aumenta o risco de eventos adversos em 12% (IC95% 6 a 8%) – NNH:9, quando comparado a controles sem HCQ, no seguimento entre 2 e 8 semanas. A qualidade da evidência variou entre muito baixa ou moderada.

Não há diferença na hospitalização, eventos adversos, eventos adversos graves e óbitos ao se comparar HCQ e controles sem HCQ, no tratamento de pacientes com quadro de COVID leve. A qualidade da evidência variou entre muito baixa ou alta.

RECOMENDAÇÃO

Não é recomendado o uso de HCQ na profilaxia ou no tratamento de pacientes com quadro de COVID-19 leve.

REFERÊNCIAS

1. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
2. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2020 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.
3. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020.
4. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021 Feb 1;181(2):195-202. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6319. PMID: 33001138; PMCID: PMC7527945.
5. Barnabas RV, Brown ER, Bershteyn A, Stankiewicz Karita HC, Johnston C, Thorpe LE, et al. Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis to Prevent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2021 Mar;174(3):344-352. doi: 10.7326/M20-6519. Epub 2020 Dec 8. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2021 Mar;174(3):435. PMID: 33284679; PMCID: PMC7732017.
6. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):417-427. doi: 10.1056/NEJMoa2021801. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33289973; PMCID: PMC7722693.
7. Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, Skipper CP, Pastick KA, Axelrod ML, et al. Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial. *Clin Infect Dis.* 2020 Oct 17: ciaa1571. doi: 10.1093/cid/ciaa1571. Epub ahead of print. PMID: 33068425; PMCID: PMC7665393.
8. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Aug 6;383(6):517-525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32492293; PMCID: PMC7289276.

9. Reis G, Moreira Silva EADS, Medeiros Silva DC, Thabane L, Singh G, Park JJH, et al. Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021 Apr 1;4(4): e216468. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.6468. PMID: 33885775; PMCID: PMC8063069.
10. Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, Harris TRE, Coyle PV, Thomas CE, et al. Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. *EClinicalMedicine*. 2020 Dec; 29:100645. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100645. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33251500; PMCID: PMC7678437.
11. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 16:ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009. Epub ahead of print. PMID: 32674126; PMCID: PMC7454406.
12. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020 Oct 20;173(8):623-631. doi: 10.7326/M20-4207. Epub 2020 Jul 16. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2021 Mar;174(3):435. PMID: 32673060; PMCID: PMC7384270.

TABELA 1 - HCQ INCLUÍDOS/EXCLUÍDOS – RECUPERADOS

PMD	Title	Authors	Citation	First Author	Journal/Book	Year	DOI	INCLUÍDO/EXCLUÍDO (MOTIVO)
33907251	An open-label randomized controlled trial evaluating the efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine in severe COVID-19 patients	Réa-Neto Á, Bernardelli RS, Câmara BMD, Reese FB, Queiroga MVO, Oliveira MC.	Sci Rep. 2021 Apr 27;11(1):9023. doi: 10.1038/s41598-021-88509-9.	Réa-Neto Á	Sci Rep	2021	10.1038/s41598-021-88509-9	EXCLUÍDO: HCQ vs STANDARD (HOSPITAL)
33864917	Positive impact of oral hydroxychloroquine and povidone-iodine throat spray for COVID-19 prophylaxis: An open-label randomized trial	Seet RCS, Quek AML, Ooi DSQ, Sengupta S, Lakshminarasappa SR, Koo CY, So JBY, Goh BC, Loh KS, Fisher D, Teoh HL, Sun J, Cook AR, Tambyah PA, Hartman M.	Int J Infect Dis. 2021 Apr 20;106:314-322. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.035. Online ahead of print.	Seet RCS	Int J Infect Dis	2021	10.1016/j.ijid.2021.04.035	EXCLUÍDO: DESFECHO INTERMEDIARIO (TESTE POSITIVO) ?
33859192	Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials	Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, Van't Hoof J, Abd-Elsalam S, Abdo EF, Abella BS, Akram J, Amaravadi RK, Angus DC, Arabi YM, Azhar S, Baden LR, Baker AW, Belkhir L, Benfield T, Berrevoets MAH, Chen CP, Chen TC, Cheng SH, Cheng CY, Chung WS, Cohen YZ, Cowan LN, Dalgard O, de Almeida E Val FF, de Lacerda MVG, de Melo GC, Derde L, Dubee V, Elfakir A,	Nat Commun. 2021 Apr 15;12(1):2349. doi: 10.1038/s41467-021-22446-z.	Axfors C	Nat Commun	2021	10.1038/s41467-021-22446-z	EXCLUÍDO: META-ANÁLISE (RCT) NÃO SEPARA PACIENTE LEVE

		Gordon AC, Hernandez-Cardenas CM, Hills T, Hoepelman AIM, Huang YW, Igau B, Jin R, Jurado-Camacho F, Khan KS, Kreamsner PG, Kreuels B, Kuo CY, Le T, Lin YC, Lin WP, Lin TH, Lyngbakken MN, McArthur C, McVerry BJ, Meza-Meneses P, Monteiro WM, Morpeth SC, Mourad A, Mulligan MJ, Murthy S, Naggie S, Narayanasamy S, Nichol A, Novack LA, O'Brien SM, Okeke NL, Perez L, Perez-Padilla R, Perrin L, Remigio-Luna A, Rivera-Martinez NE, Rockhold FW, Rodriguez-Llamazares S, Rolfe R, Rosa R, Røsjø H, Sampaio VS, Seto TB, Shehzad M, Soliman S, Stout JE, Thirion-Romero I, Troxel AB, Tseng TY, Turner NA, Ulrich RJ, Walsh SR, Webb SA, Weehuizen JM, Velinova M, Wong HL, Wrenn R, Zampieri FG, Zhong W, Moher D, Goodman SN, Ioannidis JPA, Hemkens LG.						
33885775	Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial	Reis G, Moreira Silva EADS, Medeiros Silva DC, Thabane L, Singh G, Park JJH, Forrest JI, Harari O, Quirino Dos Santos CV, Guimarães de Almeida APF, Figueiredo Neto AD, Savassi LCM, Milagres AC, Teixeira MM, Simplicio MIC, Ribeiro LB, Oliveira R, Mills EJ; TOGETHER Investigators.	JAMA Netw Open. 2021 Apr 1;4(4):e216468 . doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.6468.	Reis G	JAMA Netw Open	2021	10.1001/jamanetworkopen.2021.6468	INCLUIDO: CONTROLE (ANTI-VIRAL)
33813110	Hydroxychloroquine in mild-to-moderate COVID-19: a placebo-controlled double blind trial	Dubée V, Roy PM, Vielle B, Parot-Schinkel E, Blanchet O, Darsonval A, Lefeuvre C, Abbara C, Boucher S, Devaud E, Robineau O, Rispal P, Guimard T, d'Anglejean E, Diamantis S, Custaud MA, Pellier I, Mercat A; HYCOVID study group.	Clin Microbiol Infect. 2021 Apr 1:S1198-743X(21)00140-3. doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.005. Online ahead of print.	Dubée V	Clin Microbiol Infect	2021	10.1016/j.cmi.2021.03.005	EXCLUÍDO: HCQ vs PLACEBO (MODERADO)

33790308	Safety and efficacy of favipiravir versus hydroxychloroquine in management of COVID-19: A randomised controlled trial	Dabbous HM, El-Sayed MH, El Assal G, Elghazaly H, Ebeid FFS, Sherief AF, Elgaafary M, Fawzy E, Hassany SM, Riad AR, TagelDin MA.	Sci Rep. 2021 Mar 31;11(1):7282. doi: 10.1038/s41598-021-85227-0.	Dabbous HM	Sci Rep	2021	10.1038/s41598-021-85227-0	EXCLUÍDO: CONTROLE IMPRÓPRIO (ANTI-VIRAL)
33936897	Clearing the Fog: Is Hydroxychloroquine Effective in Reducing Coronavirus Disease-2019 Progression? A Randomized Controlled Trial	Kamran SM, Moeed HA, Mirza ZE, Naseem A, Azam R, Ullah N, Saeed F, Alamgir W, Saleem S, Nisar S.	Cureus. 2021 Mar 30;13(3):e14186. doi: 10.7759/cureus.14186.	Kamran SM	Cureus	2021	10.7759/cureus.14186	EXCLUÍDO: DESFECHOS INTERMEDIARIOS (PROGRESSÃO)
33682640	Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection	Galan LEB, Santos NMD, Asato MS, Araújo JV, de Lima Moreira A, Araújo AMM, Paiva ADP, Portella DGS, Marques FSS, Silva GMA, de Sousa Resende J, Tizolim MR, Santos PL, Bittenbender SF, de Andrade SB, Carbonell RCC, Da Rocha JG, de Souza RGS, da Fonseca AJ.	Pathog Glob Health. 2021 Mar 8;1-8. doi: 10.1080/2047724.2021.1890887. Online ahead of print.	Galan LEB	Pathog Glob Health	2021	10.1080/2047724.2021.1890887	EXCLUÍDO: EC FASE II
33681731	Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial	Johnston C, Brown ER, Stewart J, Karita HCS, Kissinger PJ, Dwyer J, Hosek S, Oyedele T, Paasche-Orlow MK, Paolino K, Heller KB, Leingang H, Haugen HS, Dong TQ, Bershteyn A, Sridhar AR, Poole J, Noseworthy PA, Ackerman MJ, Morrison S, Greninger AL, Huang ML, Jerome KR, Wener MH, Wald A, Schiffer JT, Celum C, Chu HY, Barnabas RV, Baeten JM; COVID-19 Early Treatment Study Team.	EClinicalMedicine. 2021 Mar;33:100773. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100773. Epub 2021 Feb 27.	Johnston C	EClinicalMedicine	2021	10.1016/j.eclinm.2021.100773	EXCLUÍDO: ASSOCIAÇÃO (ÁC. FÓLICO) E CONTROLE IMPRÓPRIO (AZITROMICINA E VIT C)

33624299	Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19	Singh B, Ryan H, Kreda T, Chaplin M, Fletcher T.	Cochrane Database Syst Rev. 2021 Feb 12;2:CD013587. doi: 10.1002/14651858.CD013587.pub2.	Singh B	Cochrane Database Syst Rev	2021	10.1002/14651858.CD013587.pub2	EXCLUÍDO: RS ESTUDOS OBSERVACIONAIS
33628506	A Randomized, Double-Blind, Multicenter Clinical Study Comparing the Efficacy and Safety of a Drug Combination of Lopinavir/Ritonavir-Azithromycin, Lopinavir/Ritonavir-Doxycycline, and Azithromycin-Hydroxychloroquine for Patients Diagnosed with Mild to Moderate COVID-19 Infections	Purwati, Budiono, Rachman BE, Yulistiani, Miatmoko A, Nasronudin, Lardo S, Purnama YI, Laely M, Rochmad I, Ismail T, Wulandari S, Setyawan D, Rosyid AN, Setiawan HW, Wulaningrum PA, Asmarawati TP, Marfiani E, Yuniati SK, Fuadi MR, Endraswari PD, Purwaningsih, Hendrianto E, Karsari D, Dinaryanti A, Ertanti N, Ihsan IS, Purnama DS, Indrayani Y.	Biochem Res Int. 2021 Feb 9;2021:6685921. doi: 10.1155/2021/6685921. eCollection 2021.	Purwati	Biochem Res Int	2021	10.1155/2021/6685921	EXCLUÍDO: ASSOCIAÇÃO (AZITROMICINA) E CONTROLE IMPRÓPRIO (ANTI-VIRAL)
33524282	In inpatients with COVID-19, none of remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, or interferon β -1a differed from standard care for in-hospital mortality	Zhang R, Mylonakis E.	Ann Intern Med. 2021 Feb;174(2):JC17. doi: 10.7326/ACPJ202102160-017. Epub 2021 Feb 2.	Zhang R	Ann Intern Med	2021	10.7326/ACPJ202102160-017	EXCLUÍDO: COMENTARIO
33001138	Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial	Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, Hensley SE, Gill S, Vogl DT, Maillard I, Babushok DV, Huang AC, Nasta SD, Walsh JC, Wiletyo EP, Gimotty PA, Milone MC, Amaravadi RK; Prevention and Treatment of COVID-19 With Hydroxychloroquine (PATCH) Investigators.	JAMA Intern Med. 2021 Feb 1;181(2):195-202. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6319.	Abella BS	JAMA Intern Med	2021	10.1001/jamainternmed.2020.6319	INCLUÍDO: HCQ vs PLACEBO (PROFILAXIA)

33473017	Chloroquine nasal drops in asymptomatic & mild COVID-19: An exploratory randomized clinical trial	Thakar A, Panda S, Sakthivel P, Brijwal M, Dhakad S, Choudekar A, Kanodia A, Bhatnagar S, Mohan A, Maulik SK, Dar L.	Indian J Med Res. 2021 Jan 21. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_3665_20. Online ahead of print.	Thakar A	Indian J Med Res	2021	10.4103/ijmr.IJMR_3665_20	EXCLUÍDO: DESFECHOS INTERMEDIARIOS (CARGA VIRAL)
33884840	Is it possible to conduct clinical trials during a pandemic? The example of a trial of hydroxychloroquine	Lilli C, Biggeri A, Zingaretti C, Vertogen B, Frassinetti V, Vespignani R, Grossi V, Florescu C, Matteucci L, Pazzi C, Bongiovanni A, Limarzi F, Fausti V, Bertoni L, Donati C, Galardi F, Gentili N, Mazza F, Martinelli G, Nanni O.	Epidemiol Prev. 2021 Jan-Apr;45(1-2):28-36. doi: 10.19191/EP21.1-2.P028.036.	Lilli C	Epidemiol Prev	2021	10.19191/EP21.1-2.P028.036	EXCLUÍDO: RESULTADOS DE PREVENÇÃO E TRATAMENTO PRECOCE AGREGADOS
33818472	Chloroquine nasal drops in asymptomatic & mild COVID-19: An exploratory randomized clinical trial	Thakar A, Panda S, Sakthivel P, Brijwal M, Dhakad S, Choudekar A, Kanodia A, Bhatnagar S, Mohan A, Maulik SK, Dar L.	Indian J Med Res. 2021 Jan & Feb;153(1 & 2):151-158. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_3665_20.	Thakar A	Indian J Med Res	2021	10.4103/ijmr.IJMR_3665_20	EXCLUÍDO: DESFECHOS INTERMEDIARIOS (CARGA VIRAL)
33350752	Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease	Mallat J, Hamed F, Balkis M, Mohamed MA, Mooty M, Malik A, Nusair A, Bonilla MF.	Medicine (Baltimore). 2020 Dec 24;99(52):e23720. doi: 10.1097/MD.00000000000023720.	Mallat J	Medicine (Baltimore)	2020	10.1097/MD.00000000000023720	EXCLUÍDO: ESTUDO OBSERVACIONAL E DESFECHO INTERMEDIARIO

33284679	Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis to Prevent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection : A Randomized Trial	Barnabas RV, Brown ER, Bershteyn A, Stankiewicz Karita HC, Johnston C, Thorpe LE, Kottkamp A, Neuzil KM, Laufer MK, Deming M, Paasche-Orlow MK, Kissinger PJ, Luk A, Paolino K, Landovitz RJ, Hoffman R, Schaafsma TT, Krows ML, Thomas KK, Morrison S, Haugen HS, Kidoguchi L, Wener M, Greninger AL, Huang ML, Jerome KR, Wald A, Celum C, Chu HY, Baeten JM.	Ann Intern Med. 2021 Mar;174(3):34-4-352. doi: 10.7326/M20-6519. Epub 2020 Dec 8.	Barnabas RV	Ann Intern Med	2021	10.7326/M20-6519	INCLUÍDO: CONTROLE IMPRÓPRIO
33264556	Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results	WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria MM, Hernández García C, Kieny MP, Malekzadeh R, Murthy S, Reddy KS, Roses Periago M, Abi Hanna P, Ader F, Al-Bader AM, Alhasawi A, Allum E, Alotaibi A, Alvarez-Moreno CA, Appadoo S, Asiri A, Aukrust P, Barratt-Due A, Bellani S, Branca M, Cappel-Porter HBC, Cerrato N, Chow TS, Como N, Eustace J, García PJ, Godbole S, Gotuzzo E, Griskevicius L, Hamra R, Hassan M, Hassany M, Hutton D, Irmansyah I, Jancoriene L, Kirwan J, Kumar S, Lennon P, Lopardo G, Lydon P, Magrini N, Maguire T, Manevska S, Manuel O, McGinty S, Medina MT, Mesa Rubio ML, Miranda-Montoya MC, Nel J, Nunes EP, Perola M, Portolés A, Rasmin MR, Raza A, Rees H, Reges PPS, Rogers CA, Salami K, Salvadori MI, Sinani N, Sterne JAC, Stevanovikj M, Tacconelli E, Tikkinen KAO, Trelle S, Zaid H, Røttingen JA, Swaminathan S.	N Engl J Med. 2021 Feb 11;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184. Epub 2020 Dec 2.	WHO Solidarity Trial Consortium	N Engl J Med	2021	10.1056/NEJMoa2023184	EXCLUÍDO: HCQ vs PLACEBO (HOSPITAL)

33264337	A multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19)	Chen CP, Lin YC, Chen TC, Tseng TY, Wong HL, Kuo CY, Lin WP, Huang SR, Wang WY, Liao JH, Liao CS, Hung YP, Lin TH, Chang TY, Hsiao CF, Huang YW, Chung WS, Cheng CY, Cheng SH; Taiwan HCQ Study Group.	PLoS One. 2020 Dec 2;15(12):e0242763. doi: 10.1371/journal.pone.0242763. eCollection 2020.	Chen CP	PLoS One	2020	10.1371/journal.pone.0242763	EXCLUÍDO: HCQ vs PLACEBO (LEVE + MODERADO)
33165621	Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial	Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, Chang SY, Collins SP, Eppensteiner JC, Filbin MR, Files DC, Gibbs KW, Ginde AA, Gong MN, Harrell FE Jr, Hayden DL, Hough CL, Johnson NJ, Khan A, Lindsell CJ, Matthay MA, Moss M, Park PK, Rice TW, Robinson BRH, Schoenfeld DA, Shapiro NI, Steingrub JS, Ulysse CA, Weissman A, Yealy DM, Thompson BT, Brown SM; National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Steingrub J, Smithline H, Tiru B, Tidswell M, Kozikowski L, Thornton-Thompson S, De Souza L, Hou P, Baron R, Massaro A, Aisiku I, Fredenburgh L, Seethala R, Johnsky L, Riker R, Seder D, May T, Baumann M, Eldridge A, Lord C, Shapiro N, Talmor D, O'Mara T, Kirk C, Harrison K, Kurt L, Schermerhorn M, Banner-Goodspeed V, Boyle K, Dubosh N, Filbin M, Hibbert K, Parry B, Lavin-Parsons K, Pulido N, Lilley B, Lodenstein C, Margolin J, Brait K, Jones A, Galbraith J, Peacock R, Nandi U, Wachs T, Matthay M, Liu K, Kangelaris K, Wang R, Calfee C, Yee K, Hendey G, Chang S, Lim G, Qadir N, Tam A, Beutler R, Levitt J, Wilson J, Rogers A, Vojnik R, Roque J, Albertson T, Chenoweth J, Adams J, Pearson S, Juarez M, et al.	JAMA. 2020 Dec 1;324(21):2165-2176. doi: 10.1001/jama.2020.22240.	Self WH	JAMA	2020	10.1001/jama.2020.22240	EXCLUÍDO: HCQ vs PLACEBO (HOSPITAL)

33256141	Is Machine Learning a Better Way to Identify COVID-19 Patients Who Might Benefit from Hydroxychloroquine Treatment?- The IDENTIFY Trial	Burdick H, Lam C, Mataraso S, Siefkas A, Braden G, Dellinger RP, McCoy A, Vincent JL, Green-Saxena A, Barnes G, Hoffman J, Calvert J, Pellegrini E, Das R.	J Clin Med. 2020 Nov 26;9(12):3834. doi: 10.3390/jcm9123834.	Burdick H	J Clin Med	2020	10.3390/jcm9123834	EXCLUÍDO: HOSPITALAR E NÃO RANDOMIZADO
33289973	A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19	Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, Tobias A, Peñafiel J, Ballana E, Pérez CA, Admella P, Riera-Martí N, Laporte P, Mitjà J, Clua M, Bertran L, Sarquella M, Gavilán S, Ara J, Argimon JM, Cuatrecasas G, Cañadas P, Elizalde-Torrent A, Fabregat R, Farré M, Forcada A, Flores-Mateo G, López C, Muntada E, Nadal N, Narejos S, Nieto A, Prat N, Puig J, Quiñones C, Ramírez-Viaplana F, Reyes-Urueña J, Riveira-Muñoz E, Ruiz L, Sanz S, Sentís A, Sierra A, Velasco C, Vivanco-Hidalgo RM, Zamora J, Casabona J, Vall-Mayans M, González-Beiras C, Clotet B; BCN-PEP-CoV2 Research Group.	N Engl J Med. 2021 Feb 4;384(5):417-427. doi: 10.1056/NEJMoa2021801. Epub 2020 Nov 24.	Mitjà O	N Engl J Med	2021	10.1056/NEJMoa2021801	INCLUÍDO: HCQ vs STANDARD (PROFILAXIA)
33251500	Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19	Omrani AS, Pathan SA, Thomas SA, Harris TRE, Coyle PV, Thomas CE, Qureshi I, Bhutta ZA, Mawlawi NA, Kahlout RA, Elmalik A, Azad AM, Daghfal J, Mustafa M, Jeremijenko A, Soub HA, Khattab MA, Maslamani MA, Thomas SH.	EclinicalMedicine. 2020 Dec;29:100645. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100645. Epub 2020 Nov 20.	Omrani AS	EclinicalMedicine	2020	10.1016/j.eclinm.2020.100645	INCLUÍDO: HCQ vs PLACEBO (LEVE)

33166179	Hydroxychloroquine vs. Azithromycin for Hospitalized Patients with COVID-19 (HAHPS): Results of a Randomized, Active Comparator Trial	Brown SM, Peltan I, Kumar N, Leither L, Webb BJ, Starr N, Grissom CK, Buckel WR, Srivastava R, Butler AM, Groat D, Haaland B, Ying J, Harris E, Johnson S, Paine R 3rd, Greene T.	Ann Am Thorac Soc. 2020 Nov 9;18(4):590-7. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-940OC. Online ahead of print.	Brown SM	Ann Am Thorac Soc	2020	10.1513/AnnalsATS.202008-940OC	EXCLUÍDO: CONTROLE IMPRÓPRIO (AZITROMICINA)
33166694	Post-exposure prophylaxis with hydroxychloroquine for the prevention of COVID-19, a myth or a reality? The PEP-CQ Study	Dhibar DP, Arora N, Kakkar A, Singla N, Mohindra R, Suri V, Bhalla A, Sharma N, Singh MP, Prakash A, Pvm L, Medhi B.	Int J Antimicrob Agents. 2020 Dec;56(6):106224. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106224. Epub 2020 Nov 6.	Dhibar DP	Int J Antimicrob Agents	2020	10.1016/j.ijantimicag.2020.106224	EXCLUÍDO: ENSAIO NÃO RANDOMIZADO
33082342	A pragmatic randomized controlled trial reports lack of efficacy of hydroxychloroquine on coronavirus disease 2019 viral kinetics	Lyngbakken MN, Berdal JE, Eskesen A, Kvale D, Olsen IC, Rueegg CS, Rangberg A, Jonassen CM, Omland T, Røsjø H, Dalgard O.	Nat Commun. 2020 Oct 20;11(1):5284. doi: 10.1038/s41467-020-19056-6.	Lyngbakken MN	Nat Commun	2020	10.1038/s41467-020-19056-6	EXCLUÍDO: HCQ vs STANDARD (HOSPITALAR)
33204764	Safety of Hydroxychloroquine Among Outpatient Clinical Trial Participants for COVID-19	Lofgren SM, Nicol MR, Bangdiwala AS, Pastick KA, Okafor EC, Skipper CP, Pullen MF, Engen NW, Abassi M, Williams DA, Nascene AA, Axelrod ML, Lothar SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Marten N, Cheng MP, Zarychanski R, Schwartz IS, Silverman M, Chagla Z, Kelly LE, McDonald EG, Lee TC, Hullsiek KH, Boulware DR, Rajasingham R.	Open Forum Infect Dis. 2020 Oct 19;7(11):ofaa500. doi: 10.1093/ofid/ofaa500. eCollection 2020 Nov.	Lofgren SM	Open Forum Infect Dis	2020	10.1093/ofid/ofaa500	EXCLUÍDO: HCQ vs PLACEBO (PROFILAXIA E LEVE) DUPLICATA

33068425	Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial	Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, Skipper CP, Pastick KA, Axelrod ML, Pullen MF, Nascene AA, Williams DA, Engen NW, Okafor EC, Rini BI, Mayer IA, McDonald EG, Lee TC, Li P, MacKenzie LJ, Balko JM, Dunlop SJ, Hullsiek KH, Boulware DR, Lofgren SM.	Clin Infect Dis. 2020 Oct 17;ciaa1571. doi: 10.1093/cid/ciaa1571. Online ahead of print.	Rajasingham R	Clin Infect Dis	2020	10.1093/cid/ciaa1571	INCLUÍDO: DESFECHOS INTERMEDIARIOS (CARGA VIRAL)
32926573	Effect of Combination Therapy of Hydroxychloroquine and Azithromycin on Mortality in Patients With COVID-19	Lauriola M, Pani A, Ippoliti G, Mortara A, Milighetti S, Mazen M, Perseghin G, Pastori D, Grosso P, Scaglione F.	Clin Transl Sci. 2020 Nov;13(6):1071-1076. doi: 10.1111/cts.12860. Epub 2020 Oct 13.	Lauriola M	AL	2020	10.1111/cts.12860	EXCLUÍDO: ESTUDO RETROSPECTIVO
33031652	Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19	RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, Wiselka M, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Whitehouse T, Felton T, Williams J, Faccenda J, Underwood J, Baillie JK, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Lim WS, Montgomery A, Rowan K, Tarning J, Watson JA, White NJ, Juszczak E, Haynes R, Landray MJ.	N Engl J Med. 2020 Nov 19;383(21):2030-2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926. Epub 2020 Oct 8.	RECOVERY Collaborative Group	N Engl J Med	2020	10.1056/NEJMoa2022926	EXCLUÍDO: HCQ vs STANDARD (HOSPITALAR)
32828135	Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study	Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, Ahmed OA, Soliman S, Serangawy GN, Alborai M.	Am J Trop Med Hyg. 2020 Oct;103(4):1635-1639. doi: 10.4269/ajtmh.20-0873.	Abd-Elsalam S	Am J Trop Med Hyg	2020	10.4269/ajtmh.20-0873	EXCLUÍDO: HCQ vs STANDARD (HOSPITALAR)

32997237	The association of treatment with hydroxychloroquine and hospital mortality in COVID-19 patients	Ayerbe L, Risco-Risco C, Ayis S.	Intern Emerg Med. 2020 Nov;15(8):1501-1506. doi: 10.1007/s11739-020-02505-x. Epub 2020 Sep 30.	Ayerbe L	Intern Emerg Med	2020	10.1007/s11739-020-02505-x	EXCLUÍDO: COORTE OBSERVACIONAL
33134417	Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients	Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, Eapen J, Bäcker M, DeHovitz JA, Prasad PJ, Li Y, Delgado C, Jrada M, Robbins GA, Henderson B, Hrycko A, Delpachitra D, Raabe V, Austrian JS, Dubrovskaya Y, Mulligan MJ.	Open Forum Infect Dis. 2020 Sep 23;7(10):ofaa446. doi: 10.1093/ofid/ofaa446. eCollection 2020 Oct.	Ulrich RJ	Open Forum Infect Dis	2020	10.1093/ofid/ofaa446	EXCLUÍDO: HCQ vs STANDARD (HOSPITALAR)
32995820	Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial	Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, Skipper CP, Pastick KA, Axelrod ML, Pullen MF, Nascene AA, Williams DA, Engen NW, Okafor EC, Rini BI, Mayer IA, McDonald EG, Lee TC, Li P, MacKenzie LJ, Balko JM, Dunlop SJ, Hallsiek KH, Boulware DR, Lofgren SM.	medRxiv. 2020 Sep 18:2020.09.18.20197327. doi: 10.1101/2020.09.18.20197327. Preprint.	Rajasingham R	medRxiv	2020	10.1101/2020.09.18.20197327	EXCLUÍDO: DUPLICATA (PMID 33068425)
32872629	Impact of Azithromycin and/or Hydroxychloroquine on Hospital Mortality in COVID-19	Albani F, Fusina F, Giovannini A, Ferretti P, Granato A, Prezioso C, Divizia D, Sabaini A, Marri M, Malpetti E, Natalini G.	J Clin Med. 2020 Aug 30;9(9):2800. doi: 10.3390/jcm9092800.	Albani F	J Clin Med	2020	10.3390/jcm9092800	EXCLUÍDO: NÃO RANDOMIZADO

33447376	Effects of rapid recruitment and dissemination on Covid-19 mortality: the RECOVERY trial	Knowlson C, Torgerson DJ.	F1000Res. 2020 Aug 21;9:1017. doi: 10.12688/f1000research.25842.2. eCollection 2020.	Knowlson C	F1000Res	2020	10.12688/f1000research.25842.2	EXCLUÍDO: DESFECHO IMPROPRIO
32771032	Pakistan Randomized and Observational Trial to Evaluate Coronavirus Treatment (PROTECT) of Hydroxychloroquine, Oseltamivir and Azithromycin to treat newly diagnosed patients with COVID-19 infection who have no comorbidities like diabetes mellitus: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial	Akram J, Azhar S, Shahzad M, Latif W, Khan KS.	Trials. 2020 Aug 8;21(1):702. doi: 10.1186/s13063-020-04616-4.	Akram J	Trials	2020	10.1186/s13063-020-04616-4	EXCLUÍDO: PROTOCOLO
32736597	PROTECT Trial: A cluster-randomized study with hydroxychloroquine versus observational support for prevention or early-phase treatment of Coronavirus disease (COVID-19): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial	Nanni O, Viale P, Vertogen B, Lilli C, Zingaretti C, Donati C, Masini C, Monti M, Serra P, Vespignani R, Grossi V, Biggeri A, Scarpi E, Galardi F, Bertoni L, Colamartini A, Falcini F, Altini M, Massa I, Gaggeri R, Martinelli G.	Trials. 2020 Jul 31;21(1):689. doi: 10.1186/s13063-020-04527-4.	Nanni O	Trials	2020	10.1186/s13063-020-04527-4	EXCLUÍDO: PROTOCOLO
32743591	Safety of Hydroxychloroquine among Outpatient Clinical Trial Participants for COVID-19	Lofgren SM, Nicol MR, Bangdiwala AS, Pastick KA, Okafor EC, Skipper CP, Pullen MF, Engen NW, Abassi M, Williams DA, Nascene AA, Axelrod ML, Lothar SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Marten N, Cheng MP, Zarychanshi R, Schwartz IS, Silverman M, Chagla Z, Kelly LE, McDonald EG, Lee TC, Hullsiek KH, Boulware DR, Rajasingham R.	medRxiv. 2020 Jul 23:2020.07.16.20155531. doi: 10.1101/2020.07.16.20155531. Preprint.	Lofgren SM	medRxiv	2020	10.1101/2020.07.16.20155531	EXCLUÍDO: DUPLICATA (PMID 33204764)

32706953	Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19	Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, Damiani LP, Marcadenti A, Kawano-Dourado L, Lisboa T, Junqueira DLM, de Barros E Silva PGM, Tramuja L, Abreu-Silva EO, Laranjeira LN, Soares AT, Echenique LS, Pereira AJ, Freitas FGR, Gebara OCE, Dantas VCS, Furtado RHM, Milan EP, Golin NA, Cardoso FF, Maia IS, Hoffmann Filho CR, Kormann APM, Amazonas RB, Bocchi de Oliveira MF, Serpa-Neto A, Falavigna M, Lopes RD, Machado FR, Berwanger O; Coalition Covid-19 Brazil I Investigators.	N Engl J Med. 2020 Nov 19;383(21):2041-2052. doi: 10.1056/NEJMoa2019014. Epub 2020 Jul 23.	Cavalcanti AB	N Engl J Med	2020	10.1056/NEJMoa2019014	EXCLUÍDO: HCQ vs STANDARD (HOSPITALAR)
32701969	Safety, tolerability, and clinical outcomes of hydroxychloroquine for hospitalized patients with coronavirus 2019 disease	Satlin MJ, Goyal P, Magleby R, Maldarelli GA, Pham K, Kondo M, Schenck EJ, Rennert H, Westblade LF, Choi JJ, Safford MM, Gulick RM.	PLoS One. 2020 Jul 23;15(7):e0236778. doi: 10.1371/journal.pone.0236778. eCollection 2020.	Satlin MJ	PLoS One	2020	10.1371/journal.pone.0236778	EXCLUÍDO: COORTE OBSERVACIONAL
32674126	Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial	Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebe C, Peñafiel J, Tobias A, Ballana E, Alemany A, Riera-Martí N, Pérez CA, Suñer C, Laporte P, Admella P, Mitjà J, Clua M, Bertran L, Sarquella M, Gavilán S, Ara J, Argimon JM, Casabona J, Cuatrecasas G, Cañadas P, Elizalde-Torrent A, Fabregat R, Farré M, Forcada A, Flores-Mateo G, Muntada E, Nadal N, Narejos S, Gil-Ortega AN, Prat N, Puig J, Quiñones C, Reyes-Ureña J, Ramírez-Viaplana F, Ruiz L, Riveira-Muñoz E, Sierra A, Velasco C, Vivanco-Hidalgo RM, Sentís A, G-Beiras C, Clotet B, Vall-Mayans M; BCN PEP-CoV-2 RESEARCH GROUP.	Clin Infect Dis. 2020 Jul 16;ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009. Online ahead of print.	Mitjà O	Clin Infect Dis	2020	10.1093/cid/ciaa1009	INCLUÍDO: DESFECHOS INTERMEDIARIOS (CARGA VIRAL)

32673060	Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial	Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, Williams DA, Okafor EC, Pullen MF, Nicol MR, Nascene AA, Hullsiek KH, Cheng MP, Luke D, Lothar SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Kelly LE, Schwartz IS, Zarychanski R, McDonald EG, Lee TC, Rajasingham R, Boulware DR.	Ann Intern Med. 2020 Oct 20;173(8):623-631. doi: 10.7326/M20-4207. Epub 2020 Jul 16.	Skipper CP	Ann Intern Med	2020	10.7326/M20-4207	INCLUÍDO: HCQ vs PLACEBO
32641091	Efficacy of chloroquine versus lopinavir/ritonavir in mild/general COVID-19 infection: a prospective, open-label, multicenter, randomized controlled clinical study	Liu X, Chen H, Shang Y, Zhu H, Chen G, Chen Y, Liu S, Zhou Y, Huang M, Hong Z, Xia J.	Trials. 2020 Jul 8;21(1):622. doi: 10.1186/s13063-020-04478-w.	Liu X	Trials	2020	10.1186/s13063-020-04478-w	EXCLUÍDO: CONTROLE IMPRÓPRIO (ANTI-VIRAL) - PROTOCOLO
32392282	Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State	Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, Weinberg P, Kirkwood J, Muse A, DeHovitz J, Blog DS, Hutton B, Holtgrave DR, Zucker HA.	JAMA. 2020 Jun 23;323(24):2493-2502. doi: 10.1001/jama.2020.8630.	Rosenberg ES	JAMA	2020	10.1001/jama.2020.8630	EXCLUÍDO: COORTE OBSERVACIONAL
32536150	Lopinavir-ritonavir versus hydroxychloroquine for viral clearance and clinical improvement in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019	Kim JW, Kim EJ, Kwon HH, Jung CY, Kim KC, Choe JY, Hong HL.	Korean J Intern Med. 2021 Mar;36(Suppl 1):S253-S263. doi: 10.3904/kjim.2020.224. Epub 2020 Jun 16.	Kim JW	Korean J Intern Med	2021	10.3904/kjim.2020.224	EXCLUÍDO: COORTE OBSERVACIONAL

33110944	A multi centre randomized open label trial of chloroquine for the treatment of adults with SARS-CoV-2 infection in Vietnam	Kestelyn E, Dung NTP, Lam Minh Y, Hung LM, Quan NM, Dung NT, Minh NNQ, Xuan TC, Phong NT, Ninh Thi Thanh V, Donovan J, Tu TNH, Nhat LTH, Truong NT, Man DNH, Thao HP, Ngoc NM, Lam VT, Phat HH, Phuong PM, Geskus RB, Ha VTN, Quang NN, Tran Tinh H, Tan LV, Thwaites GE, Day JN, Chau NVV; OUGRU COVID-19 Research Group.	Wellcome Open Res. 2020 Jun 12;5:141. doi: 10.12688/wellcomeopenres.15936.1. eCollection 2020.	Kestelyn E	Wellcome Open Res	2020	10.12688/wellcomeopenres.15936.1	EXCLUÍDO: PROTOCOLO
32492293	A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19	Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, Skipper CP, Nascene AA, Nicol MR, Abassi M, Engen NW, Cheng MP, LaBar D, Lothar SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Marten N, Zarychanski R, Kelly LE, Schwartz IS, McDonald EG, Rajasingham R, Lee TC, Hullsiek KH.	N Engl J Med. 2020 Aug 6;383(6):517-525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638. Epub 2020 Jun 3.	Boulware DR	N Engl J Med	2020	10.1056/NEJMoa2016638	INCLUÍDO: HCQ vs PLACEBO (PROFILAXIA)
32409561	Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial	Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, Wu Y, Xiao W, Liu S, Chen E, Chen W, Wang X, Yang J, Lin J, Zhao Q, Yan Y, Xie Z, Li D, Yang Y, Liu L, Qu J, Ning G, Shi G, Xie Q.	BMJ. 2020 May 14;369:m1849. doi: 10.1136/bmj.m1849.	Tang W	BMJ	2020	10.1136/bmj.m1849	EXCLUÍDO: HCQ vs STANDARD (HOSPITALAR)
32330277	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	Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, Mourão MPG, Brito-Sousa JD, Baía-da-Silva D, Guerra MVF, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AAS, Pacheco AGF, Santos JDO Jr, Naveca FG, Xavier MS, Siqueira AM, Schwarzbald A, Croda J, Nogueira ML, Romero GAS, Bassat Q, Fontes CJ, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Lacerda MVG; CloroCovid-19 Team.	JAMA Netw Open. 2020 Apr 24;3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857.	Borba MGS	JAMA Netw Open	2020	10.1001/jamanetworkopen.2020.8857	EXCLUÍDO: COMPARAÇÃO ENTRE DOSES DE HCQ

TRIALS	Outcomes Related to COVID-19 Treated With Hydroxychloroquine Among Inpatients With Symptomatic Disease (ORCHID)	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)	NCT04332991	NHLBI	CLINICAL TRIALS GOV	2021	Study Results - ClinicalTrials.gov	EXCLUÍDO: HOSPITALAR
TRIALS	The PATCH Trial (Prevention And Treatment of COVID-19 With Hydroxychloroquine) (PATCH)	Amaravadi R	NCT04329923	Amaravadi R	CLINICAL TRIALS GOV	2020	Study Results - ClinicalTrials.gov	EXCLUÍDO: PUBLICADO (DUPLICATA)
TRIALS	Hydroxychloroquine Monotherapy and in Combination With Azithromycin in Patients With Moderate and Severe COVID-19 Disease	Novartis Pharmaceuticals	NCT04358081	Novartis Pharmaceuticals	CLINICAL TRIALS GOV	2021	Study Results - ClinicalTrials.gov	EXCLUÍDO: PACIENTES MODERADOS OU GRAVE
EMBASE	Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19	Omrani AS	Eclinicalmedicine	Omrani AS	Eclinicalmedicine	2020	10.1016/j.eclinm.2020.100645	EXCLUÍDO: PUBLICADO MEDLINE PMID: 33251500

EMBASE	Phase 1 Randomized Placebo-Controlled Study in Healthy Adult Volunteers to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Orally Inhaled Aerosolized Hydroxychloroquine Sulfate – A Potential Treatment for COVID-19	Bentur O	Journal of allergy and clinical immunology	Bentur O	Journal of allergy and clinical immunology	2021	10.1016/j.jaci.2020.12.011	EXCLUÍDO: ENSAIO CLÍNICO FASE 1
EMBASE	Treating COVID-19 with hydroxychloroquine (TEACH): a multicenter, double-blind randomized controlled trial in hospitalized patients	Ulrich RJ	Open forum infectious diseases	Ulrich RJ	Open forum infectious diseases	2020	10.1093/ofid/ofaa446	EXCLUÍDO: PUBLICADO MEDLINE PMID: 33134417
EMBASE	Safety of Hydroxychloroquine among Outpatient Clinical Trial Participants for COVID-19	Lofgren SM	Open forum infectious diseases	Lofgren SM	Open forum infectious diseases	2020	10.1093/ofid/ofaa500	EXCLUÍDO: PUBLICADO MEDLINE PMID: 32743591

TABELA 1 - HCQ INCLUIDOS/EXCLUIDOS - PROFILAXIA

PMID	Title	Authors	Citation	First Author	Journal/Book	Year	DOI	INCLUIDO/EXCLUIDO (MOTIVO)
33001138	Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial	Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, Hensley SE, Gill S, Vogl DT, Maillard I, Babushok DV, Huang AC, Nasta SD, Walsh JC, Wiletyo EP, Gimotty PA, Milone MC, Amaravadi RK; Prevention and Treatment of COVID-19 With Hydroxychloroquine (PATCH) Investigators.	JAMA Intern Med. 2021 Feb 1;181(2):195-202. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6319.	Abella BS	JAMA Intern Med	2021	10.1001/jamainternmed.2020.6319	INCLUIDO: HCQ vs PLACEBO (PROFILAXIA)
33284679	Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis to Prevent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection : A Randomized Trial	Barnabas RV, Brown ER, Bershteyn A, Stankiewicz Karita HC, Johnston C, Thorpe LE, Kottkamp A, Neuzil KM, Laufer MK, Deming M, Paasche-Orlow MK, Kissinger PJ, Luk A, Paolino K, Landovitz RJ, Hoffman R, Schaafsma TT, Krows ML, Thomas KK, Morrison S, Haugen HS, Kidoguchi L, Wener M, Greninger AL, Huang ML, Jerome KR, Wald A, Celum C, Chu HY, Baeten JM.	Ann Intern Med. 2021 Mar;174(3):344-352. doi: 10.7326/M20-6519. Epub 2020 Dec 8.	Barnabas RV	Ann Intern Med	2021	10.7326/M20-6519	INCLUIDO: HCQ vs PLACEBO (PROFILAXIA)
33289973	A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19	Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, Tobias A, Peñafiel J, Ballana E, Pérez CA, Admella P, Riera-Martí N, Laporte P, Mitjà J, Clua M, Bertran L, Sarquella M, Gavilán S, Ara J, Argimon JM, Cuatrecasas G, Cañadas P, Elizalde-Torrent A, Fabregat R, Farré M, Forcada A, Flores-Mateo G, López C, Muntada E, Nadal N, Narejos S, Nieto A, Prat N, Puig J, Quiñones C, Ramírez-Viaplana F, Reyes-Urueña J, Riveira-Muñoz E, Ruiz L, Sanz S, Sentís A, Sierra A, Velasco C, Vivanco-Hidalgo RM, Zamora J, Casabona J, Vall-Mayans M, González-Beiras C, Clotet B; BCN-PEP-CoV2 Research Group.	N Engl J Med. 2021 Feb 4;384(5):417-427. doi: 10.1056/NEJMoa2021801. Epub 2020 Nov 24.	Mitjà O	N Engl J Med	2021	10.1056/NEJMoa2021801	INCLUIDO: HCQ vs STANDARD (PROFILAXIA)

33068425	Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial	Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, Skipper CP, Pastick KA, Axelrod ML, Pullen MF, Nascene AA, Williams DA, Engen NW, Okafor EC, Rini BI, Mayer IA, McDonald EG, Lee TC, Li P, MacKenzie LJ, Balko JM, Dunlop SJ, Hullsiek KH, Boulware DR, Lofgren SM.	Clin Infect Dis. 2020 Oct 17;ciaa1571. doi: 10.1093/cid/ciaa1571. Online ahead of print.	Rajasingham R	Clin Infect Dis	2020	10.1093/cid/ciaa1571	INCLUÍDO: DESFECHOS INTERMEDIARIOS (PROFILAXIA)
32492293	A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19	Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, Skipper CP, Nascene AA, Nicol MR, Abassi M, Engen NW, Cheng MP, LaBar D, Lothar SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Marten N, Zarychanski R, Kelly LE, Schwartz IS, McDonald EG, Rajasingham R, Lee TC, Hullsiek KH.	N Engl J Med. 2020 Aug 6;383(6):517-525. doi: 10.1056/NEJMoa2016638. Epub 2020 Jun 3.	Boulware DR	N Engl J Med	2020	10.1056/NEJMoa2016638	INCLUÍDO: HCQ vs PLACEBO (PROFILAXIA)

TABELA 1 - HCQ INCLUÍDOS/EXCLUÍDOS – PROFILAXIA RISCO DE VIESES

ESTUDOS	First Author	Journal/Book	Year	RANDOMIZAÇÃO	ALOCAÇÃO VENDADA	DUPLO CEGO	CEGAMENTO DO AVALIADOR	PERDAS	CARACTERÍSTICAS PROGNÓSTICAS	DESFECHOS APROPRIADOS	ANÁLISE POR INTENÇÃO DE TRATAMENTO	CÁLCULO AMOSTRAL	INTERRUPÇÃO PRECOCE
33001138	Abella BS	JAMA Intern Med	2021										
33284679	Barnabas RV	Ann Intern Med	2021										
33289973	Mitjà O	N Engl J Med	2021										
33068425	Rajasingham R	Clin Infect Dis	2020										
32492293	Boulware DR	N Engl J Med	2020										

	SEM RISCO DE VIESES
	SEM INFORMAÇÃO
	RISCO DE VIESES

TABELA 1 - HCQ INCLUÍDOS/EXCLUÍDOS – LEVE

Citation	First Author	Journal/Book	Year	DOI	INCLUÍDO/EXCLUÍDO (MOTIVO)
JAMA Netw Open. 2021 Apr 1;4(4):e216468. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.6468.	Reis G	JAMA Netw Open	2021	10.1001/jamanetworkopen.2021.6468	INCLUÍDO: HCQ VS PLACEBO VS LOPINAVIR (LEVE)
EClinicalMedicine. 2020 Dec;29:100645. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100645. Epub 2020 Nov 20.	Omrani AS	EClinicalMedicine	2020	10.1016/j.eclinm.2020.100645	INCLUÍDO: HCQ vs PLACEBO (LEVE)
Clin Infect Dis. 2020 Jul 16;ciaa1009. doi: 10.1093/cid/ciaa1009. Online ahead of print.	Mitjà O	Clin Infect Dis	2020	10.1093/cid/ciaa1009	INCLUÍDO: DESFECHOS INTERMEDIARIOS (LEVE)
Ann Intern Med. 2020 Oct 20;173(8):623-631. doi: 10.7326/M20-4207. Epub 2020 Jul 16.	Skipper CP	Ann Intern Med	2020	10.7326/M20-4207	INCLUÍDO: HCQ vs PLACEBO (LEVE)

TABELA 1 - HCQ INCLUÍDOS/EXCLUÍDOS – LEVE RISCO DE VIESES

ESTUDOS PMID	First Author	Journal/Book	Year	RANDOMIZAÇÃO	ALOCÇÃO VENDADA	DUPLO CEGO	CEGAMENTO DO AVALIADOR	PERDAS	CARACTERÍSTICAS PROGNÓSTICAS	DESFECHOS APROPRIADOS	ANÁLISE POR INTENÇÃO DE TRATAMENTO	CÁLCULO AMOSTRAL	INTERRUPÇÃO PRECOCE
33885775	Reis G	JAMA Netw Open	2021										
33251500	Omrani AS	EClinicalMedicine	2020										
32674126	Mitjà O	Clin Infect Dis	2020										
32673060	Skipper CP	Ann Intern Med	2020										

TABELA 2 - RESULTADOS HCQ EM COVID LEVE - HCQ PROFILAXIA

ESTUDOS	RT PCR POSITIVO	HOSPITALIZAÇÃO		EVENTOS ADVERSOS	EVENTOS ADVERSOS (GRAVE)	ÓBITOS				
	HCQ Número eventos (N)	CONTROLE Número eventos (N)	Número eventos (N)	HCQ Número eventos (N)	CONTROLE Número eventos (N)	HCQ Número eventos (N)	CONTROLE Número eventos (N)	HCQ Número eventos (N)	CONTROLE Número eventos (N)	HCQ Número eventos (N)
Abella BS 2021	4 (64)	8 (61)								
Barnabas RV 2021	58 (353)	48 (336)				66 (353)	46 (336)	2 (353)	2 (336)	
Mitjà O 2021	64 (1206)	47 (1279)		11 (1206)	12 (1279)	671 (1206)	77 (1279)	24 (1206)	12 (1279)	5 (1206) 8 (1279)
Rajasingham R 2020 (a)	4 (494)	6 (494)		4 (494)	10 (494)	148 (494)	100 (494)	0 (494)	1 (494)	0 (494) 0 (494)
Rajasingham R 2020 (b)	7 (495)	6 (494)		8 (495)	10 (494)	168 (495)	100 (494)	0 (495)	1 (494)	0 (495) 0 (494)
Boulware DR 2020	11 (414)	9 (407)		1 (414)	1 (407)	140 (414)	59 (407)			0 (414) 0 (407)

TABELA 2 - RESULTADOS HCQ EM COVID LEVE – HCQ TRATAMENTO

ESTUDO	HOSPITALIZAÇÃO		EVENTOS ADVERSOS	EVENTOS ADVERSOS (GRAVE)	ÓBITOS				
	HCQ Número eventos (N)	Número eventos (N)	CONTROLE Número eventos (N)	HCQ Número eventos (N)	CONTROLE Número eventos (N)	HCQ Número eventos (N)	CONTROLE Número eventos (N)	HCQ Número eventos (N)	CONTROLE Número eventos (N)
Reis G 2021	8 (214)		11 (227)	46 (214)	46 (227)	11 (214)	12 (227)	0 (214)	1 (227)
Omrani AS 2020	3 (152)		4 (152)			0 (152)	0 (152)	0 (152)	0 (152)
Mitjà O 2020	8 (136)		11 (157)	121 (136)	16 (157)	0 (136)	0 (157)	0 (136)	0 (157)
Skipper CP 2020	4 (212)		10 (211)	92 (212)	46 (211)			1 (212)	1 (211)

TABELA 3 - DEVE-SE USAR HCQ VS. CONTROLE PROFILAXIA PARA COVID

Autor(es):

Pergunta: HCQ comparado a CONTROLE PROFILAXIA para COVID

Contexto:

Bibliografia: . HCQ versus CONTROLE for PROFILAXIA. Base de Dados de Revisões Sistemáticas da Cochrane [Year], Número [Issue].

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	HCQ	CONTROLE PROFILAXIA	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
RT PCR POSITIVO												
6	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b,c,d,e}	não grave	não grave	não grave	nenhum	148/3026 (4.9%)	124/3071 (4.0%)	RR 1.19 (0.95 para 1.50)	8 mais por 1.000 (de 2 menos para 20 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	
HOSPIITALIZAÇÃO												
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b,c,d,e}	não grave	não grave	não grave	nenhum	24/2609 (0.9%)	33/2674 (1.2%)	RR 0.74 (0.44 para 1.25)	3 menos por 1.000 (de 7 menos para 3 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	
EVENTOS ADVERSOS												
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b,c,d,e}	muito grave ^f	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^g	522/1756 (29.7%)	305/1731 (17.6%)	RR 1.69 (1.36 para 2.09)	122 mais por 1.000 (de 63 mais para 192 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	
EVENTOS ADVERSOS GRAVES												
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b,c,d,e}	muito grave ^f	não grave	não grave	viés de publicação altamente suspeito ^g	26/2548 (1.0%)	16/2603 (0.6%)	RR 1.70 (0.91 para 3.17)	4 mais por 1.000 (de 1 menos para 13 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	HCQ	CONTROLE PROFILAXIA	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

ÓBITOS

4	ensaios clínicos randomizados	grave ^{a,b,c,d,e}	não grave	não grave	não grave	nenhum	5/2609 (0.2%)	8/2674 (0.3%)	RR 0.66 (0.22 para 2.02)	1 menos por 1.000 (de 2 menos para 3 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	
---	-------------------------------	----------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------	---------------	------------------------------------	--	------------------	--

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

- a. FALTA DE AIT
- b. CARACTERÍSTICAS PROGNÓSTICAS DESEQUILIBRADAS ENTRE OS GRUPOS
- c. AUSÊNCIA DE CÁLCULO AMOSTRAL
- d. AUSÊNCIA DE DUPLO CEGO
- e. PERDAS ACIMA DE 20%
- f. HETEROGENEIDADE MAIOR DE 75%
- g. OUTLIER

TABELA 4 - DEVE-SE USAR HCQ VS. CONTROLE TRATAMENTO PARA COVID

Autor(es):

Pergunta: HCQ comparado a CONTROLE TRATAMENTO para COVID

Contexto:

Bibliografia: . HCQ versus CONTROLE for PROFILAXIA. Base de Dados de Revisões Sistemáticas da Cochrane [Year], Número [Issue].

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	HCQ	CONTROLE TRATAMENTO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
HOSPIITALIZAÇÃO												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	23/714 (3.2%)	36/747 (4.8%)	RR 0.68 (0.41 para 1.14)	15 menos por 1.000 (de 28 menos para 7 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
EVENTOS ADVERSOS												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	muito grave ^a	não grave	grave ^b	viés de publicação altamente suspeito ^c	138/426 (32.4%)	92/438 (21.0%)	RR 1.47 (0.79 para 2.72)	99 mais por 1.000 (de 44 menos para 361 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	
EVENTOS ADVERSOS GRAVES												
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	11/502 (2.2%)	12/536 (2.2%)	RR 0.97 (0.44 para 2.16)	1 menos por 1.000 (de 13 menos para 26 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
ÓBITOS												
4	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	1/714 (0.1%)	1/747 (0.1%)	RR 1.07 (0.15 para 7.86)	0 menos por 1.000 (de 1 menos para 9 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. HETEROGENEIDADE MAIOR DE 75%

b. IC LARGO

c. OTLIER