



**Hospital Alemão Oswaldo Cruz**  
**Instituto de Inovação, Pesquisa e Educação**  
**Centro Internacional de Pesquisa**  
**Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Antimaláricos (Cloroquina e hidroxicloroquina) para o tratamento de  
pacientes com COVID-19**

**São Paulo**

**Março – 2020**

**Grupo Elaborador – Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde**

Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador

Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora

Lays Pires Marra – Pesquisadora

Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora

Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora

Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora

**Especialistas médicos**

Amilton Silva Junior

Icaro Boszczowski

**Diretor Executivo de Inovação, Pesquisa e Educação**

Kenneth Nunes Tavares de Almeida

**Diretor Executivo Médico**

Antônio da Silva Bastos Neto

**Diretor do Centro Internacional de Pesquisa**

Álvaro Avezum Junior

Data da demanda: 19/03/2020

Data da entrega: 19/03/2020 (Relatório preliminar)

**Conflitos de Interesse**

O grupo elaborador não tem conflitos a declarar.



## Contexto

No dia 19 de março de 2020 recebemos a demanda de levantar as evidências precoces disponíveis acerca do uso de antimaláricos para o tratamento de pacientes com COVID – 19. Esse relatório visa disponibilizar o todo da evidência disponível no momento, servindo como um instrumento apoiador à prática clínica no Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

## Metodologia

### Desenho de estudo

Revisão sistemática rápida da literatura, na qual as etapas de triagem, seleção, extração e avaliação da qualidade metodológica foram feitas por um revisor apenas, com checagem dos dados por outro revisor.

### Critérios de elegibilidade

Estudos científicos de qualquer natureza (observacionais, randomizados, revisões [sistemáticas ou não]), avaliando resultados de pesquisa relacionados ao novo coronavírus (SARS-COV-2), que estejam em conformidade com a questão de pesquisa formulada acima. Foram avaliados estudos nos idiomas inglês, português e espanhol. Não há restrição quanto à idade, sexo ou localidade.

Foram excluídos estudos *in-vitro*, farmacodinâmicos, em animais e revisões com estado da arte da condição, sem necessariamente estarem atrelados à divulgação de informação clínica relevante.

### Fontes de dados

Para responder a estas questões, procuramos por evidências científicas nos sítios das bases de dados primárias (Medline e Embase) e registros de ensaios clínicos (clinicaltrials.gov). A intenção é angariar o maior volume de evidências possível em tempo hábil.

## Estratégias de busca

### Bases Primárias

As buscas foram realizadas no dia 19/03/2020. As estratégias de busca conduzidas estão detalhadas no **Quadro 1** abaixo.

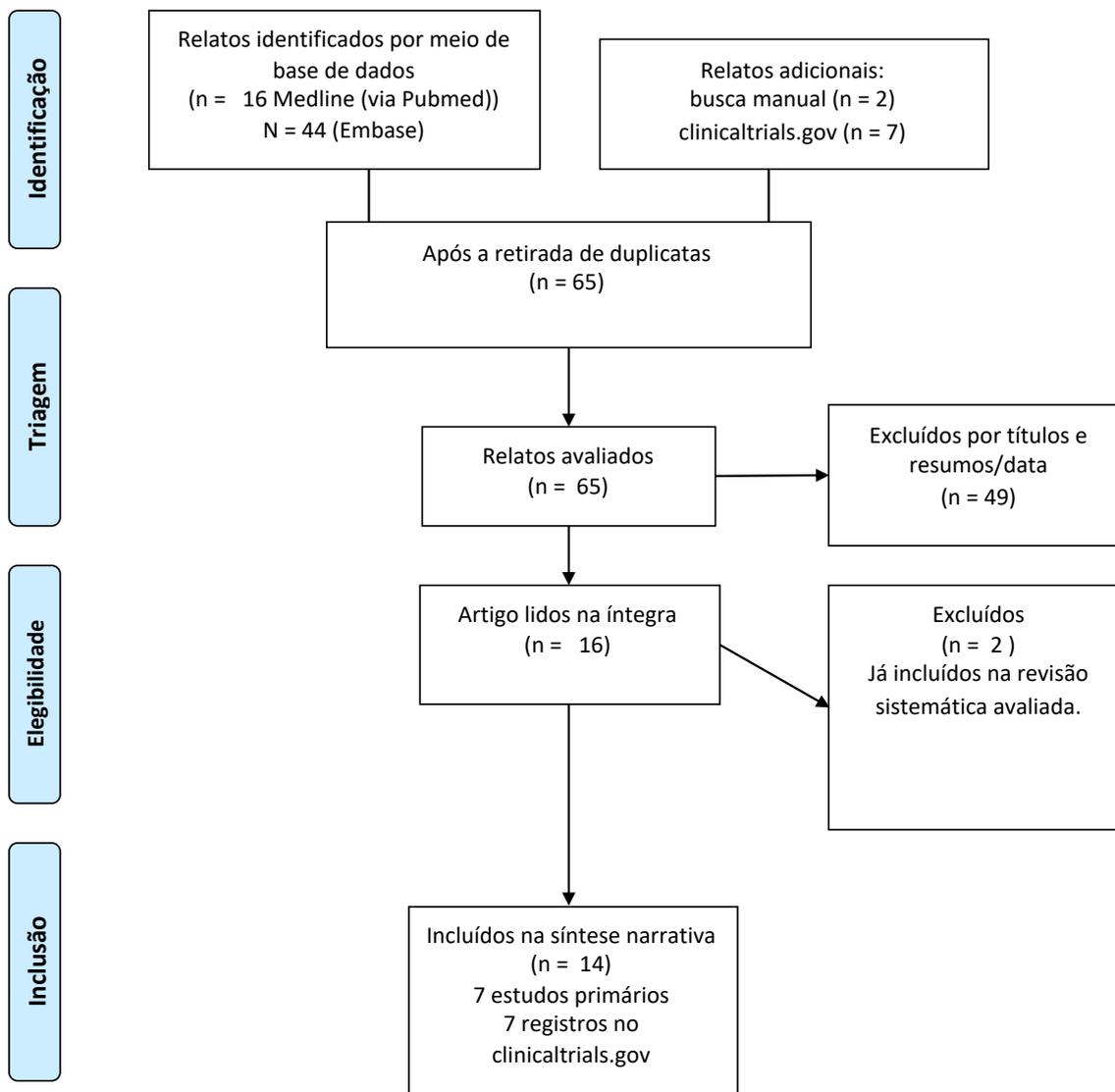
**Quadro 1: Bases de dados e estratégias de busca utilizadas**

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
Medline (via Pubmed)	((novel coronavirus OR covid-19 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sars cov 2)) AND ("Antimalarials"[Mesh] OR "Antimalarials" [Pharmacological Action] OR antimalarials OR "Chloroquine"[Mesh] OR Chloroquine OR "Hydroxychloroquine"[Mesh] OR Oxychloroquin* OR Hydroxychlorochin* OR Hydroxychloroquine Sulfate OR Chloroquine Sulfate)	16
Embase	('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2') AND [embase]/lim  AND  ('antimalarial agent'/exp OR 'antimalarial agent' OR 'antimalarial'/exp OR 'antimalarial' OR 'chloroquine'/exp OR 'chloroquine' OR 'hydroxychloroquine'/exp OR 'hydroxychloroquine') AND [embase]/lim	44
Clinicaltrials.gov	covid-19 OR sars-cov-2 OR sars-cov OR novel coronavirus	114

## Resultados

Por meio das estratégias acima, foram recuperados 60 artigos nas bases Medline (via Pubmed) e Embase. Adicionais 114 registros de ensaios clínicos foram encontrados no clinicaltrials.gov, dos quais sete eram relacionados aos fármacos cloroquina ou hidroxicloroquina. Ademais, dois artigos foram recuperados por busca manual. Após a remoção de duplicatas, 65 artigos foram avaliados por meio da leitura de títulos e resumos, dos quais 49 foram excluídos. Dezesesseis relatos foram avaliados na íntegra, sendo dois excluídos. O motivo de exclusão está relatado no **Quadro 2** abaixo. Sendo assim, 14 estudos foram considerados elegíveis, sendo uma revisão sistemática (1), um estudo de intervenção não randomizado (2), dois estudos in vitro (3, 4), três estudos de opinião (5-7) e sete registros de ensaios clínicos no clinicaltrials.gov. Os registros do clinicaltrials.gov serão mais detalhados a seguir. O fluxograma PRISMA de seleção dos estudos é exibido na **Figura 1**.

**Figura 1: Fluxograma Prisma com a seleção dos estudos elegíveis**



**Quadro 2: Estudos excluídos e motivos de exclusão**

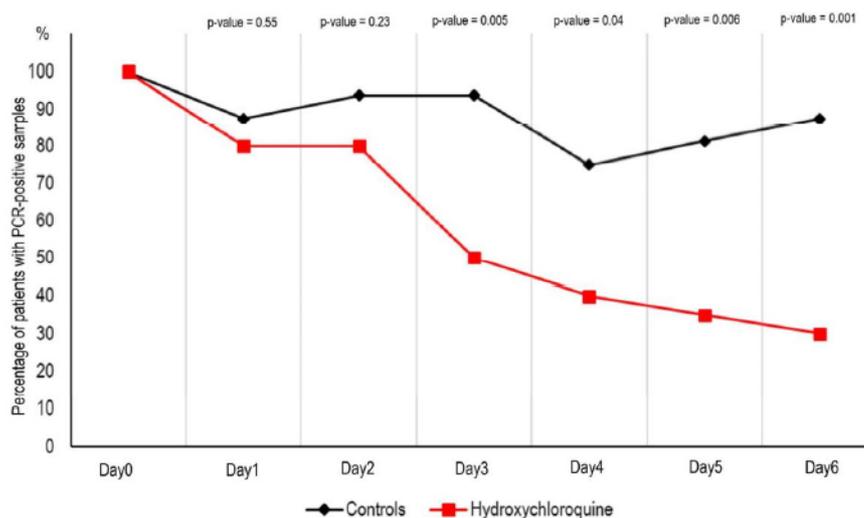
Estudo (Autor/ano)	Motivo de exclusão
Colson et al., 2020	Estudo já presente na revisão sistemática incluída (Cortegiani et al., 2020).

Estudo (Autor/ano)	Motivo de exclusão
Wang et al., 2020	Estudo já presente na revisão sistemática incluída (Cortegiani et al., 2020).

Dentre os estudos avaliados, apenas um realizou teste em humanos (2). Este estudo, o qual comparou a hidroxiclороquina, associada ou não à azitromicina, versus medidas de suporte, mostrou resultados de cura, com clearance viral em seis dias. A hidroxiclороquina dada em 600 mg/dia permitiu que, no sexto dia após a inclusão, 70% dos pacientes tratados fossem curados virologicamente, comparados a 12,5% no grupo controle ( $p = 0,001$ ). Adicionalmente, no dia 6 após a inclusão, 100% dos pacientes tratados com combinação de hidroxiclороquina e azitromicina foram curados virologicamente. Apesar de ser um estudo observacional e com grandes limitações, este representa a melhor evidência acerca do uso de hidroxiclороquina. As **Figuras 2 e 3** a seguir, adaptadas de Gauret et al., 2020 (2), exibem, respectivamente, a proporção de pacientes com PCR positivo após seis dias de terapia: **Figura 2** (hidroxiclороquina versus controle), **Figura 3** (hidroxiclороquina versus hidroxiclороquina + azitromicina versus controle).

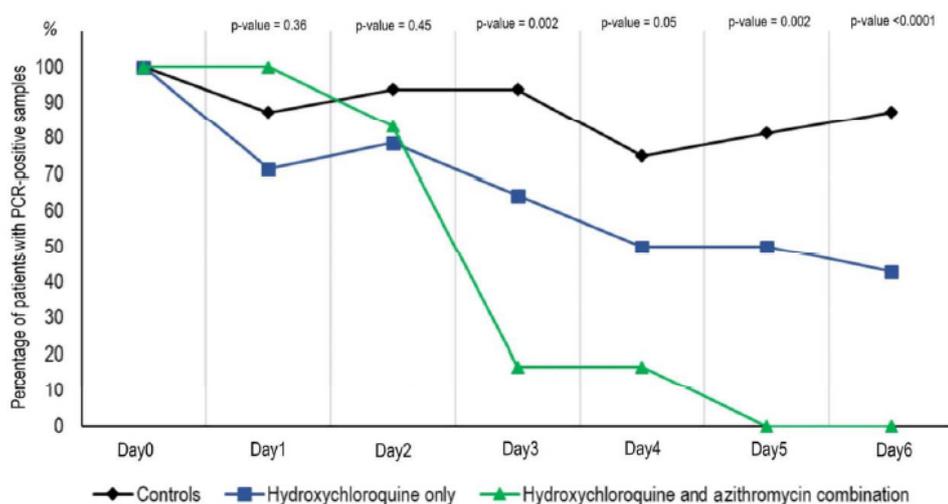
**Figura 2: proporção de pacientes com PCR positivo após seis dias de terapia (hidroxicloroquina versus controle) (Adaptado de Gautret et al., 2020)**

Figure 1. Percentage of patients with PCR-positive nasopharyngeal samples from inclusion to day6 post-inclusion in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and in COVID-19 control patients.



**Figura 3: proporção de pacientes com PCR positivo após seis dias de terapia (hidroxiloroquina versus hidroxicloroquina + azitromicina versus controle) (Adaptado de Gautret et al., 2020).**

Figure 2. Percentage of patients with PCR-positive nasopharyngeal samples from inclusion to day6 post-inclusion in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine only, in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin combination, and in COVID-19 control patients.





Estudos *in vitro* também exibiram bons resultados da cloroquina e da hidroxicloroquina (3, 4, 8). O estudo de Yao et al., 2020 (3) mostrou que a hidroxicloroquina (CE 50 = 0,72  $\mu\text{M}$ ) é mais potente que a cloroquina (CE 50 = 5,47  $\mu\text{M}$ ) *in vitro*. Conforme os autores, recomenda-se 200 mg administrados duas vezes ao dia por 4 dias para a infecção por SARS CoV 2, pois atingiu três vezes a potência do fosfato de cloroquina quando administrado 500 mg duas vezes ao dia. O estudo de Liu et al., 2020 (4) sugere que a atividade anti-SARS-CoV-2 da hidroxicloroquina (HCQ) parece ser menos potente em comparação com a cloroquina (CQ). O estudo cita que CQ e HCQ bloquearam o transporte de SARS-CoV-2 dos endossomas para os endolisossomos, o que parece ser um requisito para liberar o genoma do vírus como no caso de SARS-CoV. O estudo concluiu que a HCQ pode inibir eficientemente a infecção por SARS-CoV-2 *in vitro*, é uma droga menos tóxica que a cloroquina e extensivamente utilizada em doenças reumáticas, o que predispõe disponibilidade da droga.

Uma revisão sistemática da literatura (1) avaliou estudos *in vitro* e também artigos de opinião. A conclusão desta revisão é a favor da cloroquina. No entanto, essa revisão não incluiu os mais recentes estudos (2-4, 7). Um artigo de consenso Chinês, incluso nesta revisão sistemática, recomenda o uso do fosfato de cloroquina, na dose de 500 mg duas vezes por dia durante 10 dias. Já uma diretriz holandesa, também inclusa nessa revisão, sugere 600 mg de cloroquina base (6 comprimidos A-CQ 100 mg), seguido de 300 mg após 12 h no dia 1, depois 300 mg  $\times$  2 / dado por via oral nos dias 2 a 5, enfatizando a necessidade de diferenciar os regimes à base de fosfato de cloroquina e cloroquina base, uma vez que 500 mg do primeiro correspondem a 300 mg do segundo.

Outros estudos de opinião destacam a tradição do uso de cloroquina e hidroxicloroquina, enfatizando o mecanismo de ação das drogas, dando exemplos de resultados em outros vírus e sugerindo-as como opções para tratar COVID-19 (5-7). Um dos estudos sugere a hidroxicloroquina na dose de 600 mg/dia (5). Apenas um estudo apresentou comparação em humanos e a sua qualidade da evidência foi classificada como muito baixa para o desfecho clearance viral (GRADE).

A lista dos estudos avaliados, bem como os principais resultados apresentados e qualidade metodológica encontram-se descritos no **Quadro 3** a seguir.

**Quadro 3: Estudos incluídos, principais desfechos e qualidade metodológica**

Autor/ano	Desenho de estudo	População	Resultados	Risco de viés
Colson et al., 2020b	Letter ( <i>hot topic</i> )	NA	Esses autores citam uma relação de nove estudos ( <i>in vitro/pré-clínicos</i> ) conduzidos em outros vírus, mostrando que houve eficácia da cloroquina ou hidroxiclороquina. OS autores citam que a cloroquina/hidroxiclороquina é uma droga tradicional e isso facilita a sua utilização. Estes autores recomendam uma dose de hidroxiclороquina de 600 mg/dia. A justificativa é que um estudo chinês (Wang et al., 2020) mostrou eficácia da cloroquina em vitro para SARS-Cov-2. No entanto, eles acrescentam uma informação do estudo de Gao et al., 2020, a qual não é verdadeira, como atestado pela revisão sistemática de Cortegiani et al., 2020.	Alto (opinião)
Cortegiani et al., 2020	Revisão sistemática (carta ao editor, artigos in-vitro)	NA	<p>Essa revisão considerou elegíveis seis estudos (uma carta ao editor, uma carta de pesquisa, um editorial, um consenso em chinês e dois guidelines, sendo um em alemão e outro em italiano).</p> <p><b>Wang et al., 2020:</b> Uma carta com resultados de pesquisa avaliou o efeito da cloroquina in vitro, usando células Vero E6 infectadas por SARS-CoV-2 com uma multiplicidade de infecção (MOI) de 0,05. O estudo demonstrou que a cloroquina foi altamente eficaz na redução da replicação viral, com uma Concentração Efetiva (CE) 90 de 6,90 µM que pode ser facilmente alcançada com doses padrão, devido à sua penetração favorável nos tecidos, inclusive no pulmão. <u>Os autores descreveram que a cloroquina é conhecida por bloquear a infecção pelo vírus, aumentando o ph endossomal e interferindo na glicosilação do receptor celular de SARSCoV.</u></p> <p><b>Gao et al., 2020:</b> Uma carta narrativa que atestava a eficácia da cloroquina em ensaios clínicos randomizados na China, inclusive em estudos com mais de 100 participantes. Os autores desta revisão (Cortegiani et al., 2020), tentaram validar esta informação e não encontraram. Nós (HAOC) consideramos este estudo não elegível para a resposta a pergunta de pesquisa.</p> <p><b>Colson et al., 2020:</b> O Editorial, redigido por pesquisadores franceses, ressaltou a eficácia in-vitro da cloroquina em outras infecções virais, especialmente SARS (cujo desaparecimento resultou em pesquisas adicionais limitadas). Eles também discutiram a relação risco-benefício potencialmente favorável, a alta segurança e os baixos gastos com esse tratamento no contexto do atual surto de COVID-19, pois a cloroquina é uma droga barata.</p> <p><b>Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia, 2020:</b> Com base em evidências in vitro e experiência clínica ainda não publicada, o painel recomendou o comprimido de <u>fosfato de cloroquina, na dose de 500 mg duas vezes por dia durante 10 dias</u>, para pacientes diagnosticados como casos leves, moderados e graves de pneumonia por SARS-CoV-2, desde que não houvesse contra-indicações para a droga. O painel recomendou o uso de várias precauções, incluindo exames de sangue para descartar o desenvolvimento de</p>	Qualidade criticamente baixa (Não providenciou a lista de estudos excluídos; não se fala em viés ou erro sistemático em momento algum do texto; Existe grande heterogeneidade nos estudos incluídos)

Autor/ano	Desenho de estudo	População	Resultados	Risco de viés
			<p>anemia, trombocitopenia ou leucopenia, além de distúrbios nos eletrólitos séricos e / ou disfunção hepática e renal. Também foram recomendadas eletrocardiografias de rotina para descartar o desenvolvimento de prolongamento do intervalo QT ou bradicardia e entrevistas com pacientes para procurar o aparecimento de distúrbios / deterioração visual e / ou mental.</p> <p><b>Centro Holandês de Controle de Doenças (DCDC):</b> sugeriu tratar infecções graves que requerem admissão no hospital e oxigenoterapia ou admitidos em UTI com cloroquina. no entanto, não descartaram os cuidados de suporte como opção. O regime sugerido em adultos consiste em <u>600 mg de cloroquina base (6 comprimidos A-CQ 100 mg), seguido de 300 mg após 12 h no dia 1, depois 300 mg × 2 / dado por via oral nos dias 2 a 5.</u> Este documento também destacou 1) a necessidade de interrupção do tratamento no dia 5 para reduzir o risco de efeitos colaterais, considerando a meia-vida longa do medicamento (30 h); 2) a necessidade de diferenciar os regimes à base de fosfato de cloroquina e cloroquina base, uma vez que 500 mg do primeiro correspondem a 300 mg do segundo.</p> <p><b>Sociedade Italiana de Doenças Infecciosas e Tropicais (Lombardia):</b> recomenda o uso de cloroquina 500mg × 2 / matriz ou hidroxicloroquina 200mg por 10 dias, embora o tratamento possa variar de 5 a 20 dias, de acordo com a gravidade clínica. A população-alvo sugerida variou de pacientes com sintomas respiratórios leves e comorbidades a pacientes com insuficiência respiratória grave.</p> <p><b>Protocolos de pesquisa:</b> Essa revisão encontrou 23 registros de ensaios envolvendo a cloroquina, sendo 21 na base chinesa e dois no clinicaltrials.gov. A maioria deles se encontra em fase de recrutamento ou ainda não recrutando e não apresentam resultados.</p>	
Devaux et al., 2020	Opinião (artigo por convite do editor)	NA	Este artigo de opinião, escrito a convite da revista, cita a importância da descorta recente, por Wang et al., 2020, de que a cloroquina apresentou atividade in vitro contra SARS-CoV-2. Cita que a cloroquina é uma droga tradicional, segura e que mostrou eficácia contra os vírus da raiva, poliovírus, HIV, vírus da hepatite A, vírus da hepatite C, vírus influenza A e B, vírus influenza A H5N1, vírus Chikungunya, vírus Dengue, vírus Zika, vírus Lassa, vírus Hendra e Nipah, vírus da febre hemorrágica Crimeia-Congo, Vírus Ebola e outros coronavírus. Ao final, os autores citam os possíveis mecanismos de ação da cloroquina, caso seja utilizado no contexto da pandemia de COVID-19 (interferindo nas partículas virais que se ligam ao receptor da superfície: o mecanismo de inibição provavelmente envolve a prevenção de endocitose e / ou elevação rápida do pH endossômico e anulação da fusão vírus-endossomo).	Alto (opinião)

Autor/ano	Desenho de estudo	População	Resultados	Risco de viés
Guatret et al., 2020	Estudo de intervenção não randomizado.	36 pacientes, sendo seis assintomáticos, 22 com sintomas do trato respiratório superior e oito com sintomas do trato respiratório inferior. Destes, apenas 20 foram tratados com hidroxicloroquina e 16 foram controles. Os tratados com hidroxicloroquina vieram do The Méditerranée Infection University Hospital Institute in Marseille.	<p>os pacientes apresentavam idade média <math>45.1 \pm 22.0</math> anos, sendo 41,7% do sexo masculino. Conforme os autores relataram, não houve diferenças entre os grupos (hidroxicloroquina vs. controle) na linha de base. O desfecho primário foi o clearance viral em seis dias após a inclusão. A hidroxicloroquina foi dada em 600 mg/dia e poderia ser associada a azitromicina (500 mg/dia no primeiro dia e 250 mg/dia nos dias subsequentes até o dia 4) a depender dos resultados. Os controles eram os que se recusaram a participar da intervenção ou controles de outro hospital.</p> <p>No sexto dia após a inclusão, 70% dos pacientes tratados com hidroxicloroquina foram curados virologicamente, comparados a 12,5% no grupo controle (<math>p = 0,001</math>).</p> <p>No dia 6 após a inclusão, 100% dos pacientes tratados com combinação de hidroxicloroquina e azitromicina foram curados virologicamente, comparados com 57,1% em pacientes tratados apenas com hidroxicloroquina e 12,5% no grupo controle (<math>p &lt; 0,001</math>). O efeito do medicamento foi significativamente maior em pacientes com sintomas no trato respiratório, em comparação com pacientes assintomáticos com <math>p &lt; 0,05</math> (dado não mostrado, não se sabe se foi melhor naqueles com sintomas respiratórios superiores ou inferiores).</p> <p>É importante notar que um paciente que ainda era positivo ao PCR no dia 6 após a inclusão, apenas no tratamento com hidroxicloroquina, recebeu adição de azitromicina no dia 8 após a inclusão e curou a infecção no dia 9 após a infecção. Por outro lado, um dos pacientes sob combinação de hidroxicloroquina e azitromicina que apresentaram resultado negativo no dia 6 após a inclusão foi positivo (baixa titulação) no dia 8 após a inclusão.</p>	Alto (NOS SCALE: Não representatividade [amostra inferior a calculada para a diferença entre intervenção e controle]; Controles de origem diferente dos casos; Não controle por confundidores)

Autor/ano	Desenho de estudo	População	Resultados	Risco de viés
Liu et al., 2020	Estudo in vitro	NA	<p>Este estudo avaliou a atividade antiviral da cloroquina versus hidroxicloroquina in vitro. A citotoxicidade dos dois fármacos na célula Vero E6 foi determinada por ensaios CCK-8. Os valores de 50% de concentração citotóxica (CC50) de cloroquina (CQ) e (HCQ) foram 273,20 e 249,50 µM, respectivamente, que não são significativamente diferentes entre si. As curvas dose-resposta dos dois compostos contra SARS-CoV-2 foram determinadas em quatro multiplicidades diferentes de infecção (MOIs) pela quantificação de números de cópias de RNA viral no sobrenadante celular 48 horas após a infecção (pi). Os dados mostram que, em todos os MOIs (0,01, 0,02, 0,2 e 0,8), a concentração efetiva máxima de 50% (CE50) para CQ (2,71, 3,81, 7,14 e 7,36 µM) foi menor que o do HCQ (4,51, 4,06, 17,31 e 12,96 µM). As diferenças nos valores de EC50 foram estatisticamente significativas em um MOI de 0,01 (P &lt;0,05) e MOI de 0,2 (P &lt;0,001). Conseqüentemente, o índice de seletividade (SI = CC50 / CE50) de CQ (100,81, 71,71, 38,26 e 37,12) foi maior que o do HCQ (55,32, 61,45, 14,41, 19,25) em MOIs de 0,01, 0,02, 0,2 e 0,8 respectivamente. Tomados em conjunto, os dados sugerem que a atividade anti-SARS-CoV-2 do HCQ parece ser menos potente em comparação com o CQ, pelo menos em certos MOIs.</p> <p>O estudo concluiu que CQ e HCQ bloquearam o transporte de SARS-CoV-2 dos endossomos para os endolisossomos, o que parece ser um requisito para liberar o vírus genoma como no caso de SARS-CoV.</p> <p>O estudo concluiu que a HCQ pode inibir eficientemente a infecção por SARS-CoV-2 in vitro, é uma droga menos tóxica que a cloroquina e extensivamente utilizada em doenças reumáticas, o que predispõe disponibilidade da droga.</p>	
Touret et al., 2020	Comentário	NA	Este estudo conclui que a opção de usar cloroquina no tratamento de SARS-CoV-2 deve ser examinada com atenção à luz dos recentes anúncios promissores, mas também do potencial efeito prejudicial do medicamento observado em tentativas anteriores de tratar doenças virais agudas em humanos, como com os vírus: influenza, dengue, ebola, HIV e hepatite C.	Alto (opinião)
Yao et al., 2020	Estudo in vitro	NA	Foi feito um estudo <i>in vitro</i> para testar a atividade farmacológica da cloroquina e hidroxicloroquina em células Vero infectadas com SARS CoV 2. As células foram obtidas do rim de macacos verdes africanos. Foram realizados dois estudos: no primeiro as células primeiro eram infectadas e depois adicionava-se a cloroquina ou a hidroxicloroquina; no segundo, primeiro se inseria o tratamento e depois as células eram infectadas. Modelos farmacocinéticos fisiologicamente baseados (PBPK) foram montados para simular os resultados in vitro em fluido pulmonar. Este estudo mostrou que a <u>hidroxicloroquina (CE 50 = 0,72 µM) é mais potente que a cloroquina (CE 50 = 5,47 µM) in vitro</u> . Conforme os autores: <u>recomenda-se 200 mg administrados duas vezes ao dia por 4 dias para a infecção por SARS CoV 2</u> , pois atingiu três vezes a potência do fosfato de cloroquina quando administrado 500 mg duas vezes ao dia com 5 dias de antecedência.	alto (estudo in vitro - não se sabe qual o comportamento em humanos quando extensivamente testado)

**Tabela 1: Avaliação da qualidade geral da evidência (GRADE)**

Qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	hidroxicloroquina	controles sem tratamento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
clearance viral em 6 dias pós início de terapia												
1	estudo observacional	grave <sup>a</sup>	não grave <sup>b</sup>	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	<p>No sexto dia após a inclusão, 70% dos pacientes tratados com hidroxicloroquina foram curados virologicamente, comparados a 12,5% no grupo controle (<math>p = 0,001</math>).</p> <p>No dia 6 após a inclusão, 100% dos pacientes tratados com combinação de hidroxicloroquina e azitromicina foram curados virologicamente, comparados com 57,1% em pacientes tratados apenas com hidroxicloroquina e 12,5% no grupo controle (<math>p &lt; 0,001</math>). O efeito do medicamento foi significativamente maior em pacientes com sintomas no trato respiratório, em comparação com pacientes assintomáticos com <math>p &lt; 0,05</math> (dado não mostrado, não se sabe se foi melhor naqueles com sintomas respiratórios superiores ou inferiores).</p>		 MUITO BAIXA		CRÍTICO	

**Explicações**

- a. NOS SCALE: Não representatividade [amostra inferior a calculada para a diferença entre intervenção e controle]; Controles de origem diferente dos casos; Não controle por confundidores)
- b. OS autores não notaram diferenças de distribuição entre os grupos para as variáveis basais testadas. Além disso, todos estavam com a doença
- c. Apesar de o estudo apresentar a superioridade por comparação, a amostra foi menor que o planejado e não tem representatividade e nem poder estatístico adequado.



Além dos estudos publicados e indexados nas bases primárias, incluímos sete registros de protocolo de ensaios clínicos randomizados, por meio de busca no [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Estas propostas de estudos se encontram ainda incipientes e sem resultados publicados. No entanto, são importantes para gerar uma previsibilidade das tecnologias futuras. Nesses estudos, a cloroquina e a hidroxicloroquina são comparadas a placebo, terapia convencional ou antivirais. Os supracitados estudos estão mais bem detalhados no **Quadro 4** abaixo.

**Quadro 4: Registros de ensaios clínicos envolvem os medicamentos cloroquina e hidroxicloroquina**

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares
NCT04303507	Prevenção	<p>Título: <i>Chloroquine Prevention of Coronavirus Disease (COVID-19) in the Healthcare Setting (COPCOV)</i></p> <p>Local de estudo: Inglaterra</p> <p>Tipo de estudo: ECR paralelo, duplo cego</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes &gt; 16 anos sem diagnóstico precoce de COVID-19 (n=10.000)</p> <p>Intervenção: Cloroquina</p> <p>Comparador(es): Placebo</p> <p>Desfecho primário: Número de infecções COVID-19 sintomáticas</p>	<p>Registro inicial: 11/03/2020</p> <p>Início do estudo: 05/2020</p> <p>Avaliação primária: 05/2022</p> <p>Finalização: 05/2022</p>	Não
NCT04307693	Tratamento	<p>Título: <i>Comparison of Lopinavir/Ritonavir or Hydroxychloroquine in Patients With Mild Coronavirus Disease (COVID-19)</i></p> <p>Local: República da Coreia</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, aberto, multicêntrico</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Indivíduos com diagnóstico de COVID-19 leve (16 a 99 anos) (n=150)</p> <p>Intervenção: Lopinavir/ ritonavir</p> <p>Comparador(es): Sulfato de hidroxicloroquina/ sem tratamento</p> <p>Desfecho primário: carga viral</p>	<p>Registro inicial: 13/03/2020</p> <p>Início do estudo: 11/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 05/2020</p> <p>Finalização: 05/2020</p>	Não

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares
NCT04261517	Tratamento	<p>Título: <i>Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV ( HC-nCoV )</i>            Local de estudo: China            Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, aberto            Status: Recrutando            Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de pneumonia causada por 2019-nCoV (n=30)            Intervenção: Hidroxicloroquina + tratamento convencional            Comparador(es): Tratamento convencional            Desfecho primário: Taxa de <i>clearance</i> viral e taxa de mortalidade em 2 semanas</p>	<p>Registro inicial: 07/02/2020            Início do estudo: 06/02/2020            Avaliação primária: 31/08/2020            Finalização: 31/12/2020</p>	Não
NCT04286503	Tratamento	<p>Título: <i>The Clinical Study of Carrimycin on Treatment Patients With COVID-19</i>            Local: China            Tipo de estudo: ECR fase IV paralelo, aberto            Status: Ainda não recrutando            Participantes: Adultos com diagnóstico de COVID-19 (n=520)            Intervenção: Carrimicina + tratamento convencional            Comparador(es): lopinavir/ ritonavir ou arbidol ou cloroquina + tratamento convencional            Desfecho primário: resolução da febre, tempo de resolução de inflamação pulmonar e proporção de conversão negativa em <i>swab</i> de orofaringe</p>	<p>Registro inicial: 27/02/2020            Início do estudo: 23/02/2020            Avaliação primária: 02/2021            Finalização: 02/2021</p>	Não

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares
NCT04303299	Tratamento	<p>Título: <i>Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Chloroquin for Treatment of COVID19: A Randomized Control Trial</i></p> <p>Local de estudo: Tailândia</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes com diagnóstico de COVID-19 (16 - 100 anos) (n=80)</p> <p>Intervenção: Oseltamivir + Cloroquina em COVID-19 moderada; Ritonavir e Lopinavir+ Favipavir; Lopinavir e Ritonavir + Oseltamivir na COVID-19 leve; Lopinavir e Ritonavir + Oseltamivir na COVID-19 moderada a grave; Ritonavir e Lopinavir+ Favipavir na COVID-19 moderada a grave; Darunavir + Ritonavir + Oseltamivir + Cloroquina na COVID-19 moderada a grave; Darunavir + Fapifavir + Ritonavir + Cloroquina na COVID-19 moderada a grave</p> <p>Comparador(es): Sem tratamento ativo - quarentena (COVID-19 leve)</p> <p>Desfecho primário: Tempo para erradicação de SARS-CoV-2</p>	<p>Registro inicial: 11/03/2020</p> <p>Início do estudo: 15/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 31/10/2020</p> <p>Finalização: 30/11/2020</p>	Não
NCT04304053	Profilaxia	<p>Título: <i>Treatment of Mild Cases and Chemoprophylaxis of Contacts as Prevention of the COVID-19 Epidemic</i></p> <p>Local de estudo: Espanha</p> <p>Tipo de estudo: <i>Cluster randomized clinical trial</i> de fase III, paralelo, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos que preenchem os critérios diagnósticos de COVID-19 (n=3.040)</p> <p>Intervenção: Terapia antiviral e profilaxia (darunavir cobicistate + hidroxicloroquina)/ contatos: profilaxia com hidroxicloroquina + Medidas padrão de saúde pública</p> <p>Comparador(es): Medidas padrão de saúde pública</p> <p>Desfecho primário: Incidência de casos secundários de COVID-19 em indivíduos que receberam quimioprofilaxia</p>	<p>Registro inicial: 11/03/2020</p> <p>Início do estudo: 15/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 07/2020</p> <p>Finalização: 07/2020</p>	Não

Código NCT	Tipo de Estratégia	Características do Estudo	Timeline	Resultados preliminares
NCT04308668	Profilaxia	<p>Título: <i>Post-exposure Prophylaxis for SARS-Coronavirus-2</i>            Local de estudo: EUA            Tipo de estudo: ECR fase II/III paralelo, quadruplo cego            Status: Ainda não recrutando            Participantes: Pacientes adultos expostos a caso de COVID-19 (n=1.500)            Intervenção: Hidroxicloroquina            Comparador(es): Placebo            Desfecho primário: Incidência de COVID-19, gravidade de COVID-19</p>	<p>Registro inicial: 16/03/2020            Início do estudo: 04/2020            Avaliação primária: 05/2021            Finalização: 05/2021</p>	Não

### Recomendação

Apesar da evidência ainda incipiente onde estudos *in vitro* e um estudo observacional em humanos sugerem, de modo preliminar, eficácia potencial das opções cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes diagnosticados com COVID-19, deve ser enfatizado que avaliação de eficácia e de segurança de intervenções sempre devem ser baseadas em estudos clínicos randomizados, com poder estatístico apropriado incluindo desfechos clinicamente relevantes.

Dessa forma, diante do cenário atual e com base na evidência científica disponível, não há indicação clara para uso rotineiro do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19. Complementarmente, no cenário atual de pandemia, pacientes graves e ausência de intervenções terapêuticas comprovadamente eficazes, a utilização de hidroxicloroquina ou cloroquina em pacientes graves e com evolução clínica desfavorável, é considerada *off label*. Há necessidade urgente de estudos clínicos randomizados pragmáticos para fornecer evidência científica sólida e robusta para guiar a decisão clínica nestes cenários. Também, não se recomenda a hidroxicloroquina como profilaxia ou em pacientes estáveis e sem complicações, nos quais as medidas de suporte estejam surtindo efeito favorável. É importante que as contraindicações e advertências desses fármacos, citadas em bula, sejam consideradas em grupos de risco específicos. Há cenário promissor para investigação científica em estudos clínicos randomizados incluindo estas intervenções terapêuticas.

## Referências

1. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of critical care*. 2020.
2. al. Ge. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;In Press 17 March 2020.
3. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.
4. Liu J, Cao, R., Xu, M. et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6.
5. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105932.
6. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105938.
7. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Research*. 2020;177.
8. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*. 2020;30(3):269-71.