



# Uso de hidroxiclороquina para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 e tratar COVID-19 leve: revisão sistemática e meta-análise

Suzana E Tanni<sup>1</sup>, Hélio A Bacha<sup>2</sup>, Alexandre Naime<sup>3</sup>, Wanderley M Bernardo<sup>4</sup>

1. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.
2. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.
3. Disciplina de Doenças Infecciosas, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.
4. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

Recebido: 10 junho 2021.

Aprovado: 15 julho 2021.

\*Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu (SP) Brasil.

## RESUMO

**Objetivo:** A cloroquina ou hidroxiclороquina não apresentou nenhum efeito no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19. O objetivo deste estudo foi responder a questões a respeito do uso de hidroxiclороquina na profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 pré ou pós-exposição e no tratamento de pacientes com COVID-19 leve no tocante à hospitalização, eventos adversos e mortalidade. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos controlados aleatórios de fase 3 que foram selecionados por meio de buscas em diversos bancos de dados e que compararam controles e pacientes que receberam hidroxiclороquina para profilaxia de SARS-CoV-2 ou tratamento de COVID-19 leve. **Resultados:** Foram identificados 1.376 estudos. Destes, 9 preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos no estudo. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos hidroxiclороquina e controle quanto à profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 pré ou pós-exposição. O uso de hidroxiclороquina aumentou o risco de eventos adversos em 12% (IC95%: 6-18%;  $p < 0,001$ ), e o número necessário para prejudicar foi 9. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos hidroxiclороquina e controle quanto à hospitalização [diferença de risco (DR) =  $-0,02$ ; IC95%:  $-0,04$  a  $0,00$ ;  $p = 0,14$ ] e mortalidade (DR =  $0,00$ ; IC95%:  $-0,01$  a  $0,02$ ;  $p = 0,98$ ) no tratamento de COVID-19 leve. **Conclusões:** Não é recomendado o uso de hidroxiclороquina nem na profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 nem no tratamento de pacientes com COVID-19 leve.

**Descritores:** Hidroxiclороquina; Infecções por coronavírus; Betacoronavirus.

## INTRODUÇÃO

A COVID-19 é causada pelo SARS-CoV-2, surgido na China em dezembro de 2019, e foi declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde. A economia de cada país é representada pelo comprometimento das taxas de casos infectados e mortalidade na população e pelo acesso a vacinas contra SARS-CoV-2, e as políticas nacionais implantadas para reduzir a transmissão aérea são representadas pela carga no sistema de saúde.<sup>(1)</sup> Nesse contexto, estratégias de tratamento farmacológico empírico para prevenir ou controlar a progressão da COVID-19 têm sido debatidas em diferentes cenários e discutidas na literatura científica.<sup>(2,3)</sup>

A COVID-19 é uma doença nova que exigiu a implantação de propostas de tratamento rápido para reduzir a transmissão, proteger os indivíduos expostos e diminuir a mortalidade. Sugeriu-se o uso de cloroquina ou hidroxiclороquina para reduzir a carga viral e controlar a gravidade da doença.<sup>(4)</sup> No entanto, depois de mais de um ano de convivência com a pandemia de COVID-19, acumulamos evidências científicas de que o uso de hidroxiclороquina é inútil para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19. De fato, as diretrizes reais de tratamento estão apoiadas na premissa das melhores evidências médicas, e não há nenhuma que apoie o uso de hidroxiclороquina para reduzir a necessidade de ventilação mecânica ou a taxa

de mortalidade por qualquer causa.<sup>(5)</sup> Por outro lado, há lugares onde o uso rotineiro de hidroxiclороquina ainda está sendo recomendado como intervenção ideal para prevenir a infecção em indivíduos com alto risco de contaminação (profilaxia pré ou pós-exposição) ou para controlar a progressão da gravidade da COVID-19 após a infecção. Além disso, não há revisões sistemáticas nas quais se tenha avaliado o uso de hidroxiclороquina em pacientes com COVID-19 leve. Portanto, não se sabe o suficiente para determinar se a cloroquina ou a hidroxiclороquina podem prevenir a infecção por SARS-CoV-2 ou controlar a gravidade da COVID-19 em pacientes não hospitalizados. O objetivo do presente estudo foi coletar e avaliar evidências provenientes da literatura sobre esses tópicos e fornecer recomendações de tratamento. Para isso, abordamos as seguintes questões clínicas: "A hidroxiclороquina previne a doença em indivíduos sem diagnóstico de COVID-19 que tiveram contato com um indivíduo infectado?" e "A hidroxiclороquina reduz as chances de hospitalização, os eventos adversos ou o risco de mortalidade em pacientes com COVID-19 leve?"

## MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada em conformidade com as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).<sup>(6)</sup>

### Endereço para correspondência:

Suzana E Tanni, Disciplina de Pneumologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Distrito de Rubião Junior, s/n, CEP 18618-970, Botucatu, SP, Brasil.

Tel.: 55 14 3811-1171. E-mail: suzanapneumo@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

## CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

O protocolo deste estudo baseou-se na metodologia *Patients of interest, Intervention to be studied, Comparison of intervention, and Outcome of interest* (PICO, isto é, população, intervenção a ser estudada, comparação de intervenções e desfecho). No que tange ao uso profilático de hidroxicloroquina, a estrutura PICO foi a seguinte: Pacientes: pacientes pré-exposição (sem diagnóstico de COVID-19) ou pós-exposição (RT-PCR com resultado positivo para SARS-CoV-2); Intervenção: uso de hidroxicloroquina; Comparação: tratamento-padrão ou placebo; Desfecho: indivíduos com RT-PCR com resultado positivo, hospitalização (enfermaria ou UTI), mortalidade e eventos adversos. Também investigamos desfechos benéficos e prejudiciais decorrentes do uso de hidroxicloroquina em adultos com risco de infecção por SARS-CoV-2. Profissionais de saúde em unidades hospitalares foram considerados indivíduos com risco de infecção. No que tange aos pacientes com COVID-19 leve, a estrutura PICO foi a seguintes: Pacientes: pacientes com RT-PCR com resultado positivo confirmado que não haviam sido hospitalizados antes da randomização; Intervenção: uso de hidroxicloroquina; Comparação: tratamento-padrão ou placebo; Desfecho: hospitalização (enfermaria ou UTI), mortalidade e eventos adversos.

Os critérios de elegibilidade para a inclusão de estudos foram ensaios clínicos controlados aleatórios (ECA) de fase 3 e ECA de fase 3 com revisão sistemática das questões PICO. Não impusemos nenhuma restrição quanto à data de publicação, idioma ou disponibilidade do texto integral.

### Fontes de informação e estratégia de busca

Dois dos autores elaboraram a estratégia de busca (que foi revista e aprovada pela equipe), selecionaram as fontes de informação e realizaram buscas sistemáticas nos seguintes bancos de dados: MEDLINE, EMBASE, Central Cochrane e ClinicalTrials.gov. Foram usadas estratégias específicas de busca em cada banco de dados: 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\*).

### Seleção de estudos

Dois pesquisadores independentes selecionaram e extraíram os dados dos estudos incluídos. Em primeiro lugar, os artigos foram selecionados com base no título e no resumo. Em segundo lugar, os textos integrais foram avaliados a fim de incluir ou excluir os estudos; as divergências foram resolvidas por consenso.

### Coleta de dados e desfechos investigados

Foram extraídos dos estudos dados referentes à autoria, ano de publicação, descrição dos pacientes, intervenções (hidroxicloroquina e controle), desfechos e período de acompanhamento.

No que tange à profilaxia com hidroxicloroquina, os resultados (desfechos) coletados foram RT-PCR com

resultado positivo (período de acompanhamento maior), hospitalização, eventos adversos, eventos adversos graves e mortalidade. No que tange ao tratamento de casos de COVID-19 leve com hidroxicloroquina, os desfechos foram hospitalização, eventos adversos, eventos adversos graves e mortalidade. Os grupos de controle variaram de estudo para estudo.

### Risco de viés e qualidade das evidências

O risco de viés foi avaliado por meio da ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 2)<sup>(7)</sup> e foi considerado muito sério, sério ou não sério. A qualidade das evidências foi extrapolada a partir do risco de viés e descrita por meio da terminologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), isto é, muito baixa, baixa ou alta; no caso de meta-análises, a qualidade das evidências foi descrita por meio do programa GRADEpro Guideline Development Tool (GDT; McMaster University, Hamilton, ON, Canadá) como sendo muito baixa, baixa, moderada ou alta.

### Síntese dos resultados e análise

Os desfechos categóricos foram expressos por grupo (hidroxicloroquina e controle), número de eventos e risco calculado (em %) para cada grupo (por meio da divisão do número de eventos pelo total de pacientes em cada grupo). Quando a diferença entre os grupos quanto ao risco foi significativa, o IC95% foi expresso com base no número necessário para tratar ou no número necessário para prejudicar (NNP). Usamos meta-análise de efeitos fixos para avaliar o efeito da hidroxicloroquina vs. controle nos desfechos quando esses dados estavam disponíveis em pelo menos dois ECA cujas características foram consideradas homogêneas. Os efeitos das meta-análises foram relatados em forma de diferenças de risco (DR) e IC95%; os IC95% que incluíram o número 0 indicaram que não houve diferença entre os braços hidroxicloroquina e controle quanto ao efeito dos desfechos. O uso de DR mostra o tamanho do efeito absoluto na meta-análise em comparação com o risco relativo (RR) ou a razão de chances, e essa técnica pode ser usada quando o desfecho binário for zero em ambos os braços do estudo. A heterogeneidade entre os estudos quanto aos efeitos foi quantificada pelo coeficiente  $I^2$  ( $I^2 > 50\%$  significa alta heterogeneidade). Para a meta-análise, usamos o programa Review Manager, versão 5.4 (RevMan 5; Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido).

## RESULTADOS

Foram identificados 1.376 estudos nos bancos de dados selecionados (Figura 1). Após a eliminação das duplicatas e a inclusão dos estudos que preencheram os critérios de elegibilidade, 58 estudos foram selecionados para a avaliação do texto integral (MEDLINE: 51; EMBASE: 4; ClinicalTrials.gov: 3). Destes, foram excluídos 49. Portanto, foram selecionados 9 ECA,<sup>(8-16)</sup> cujas características (Tabela 1), resultados, risco de viés, qualidade das evidências e síntese das evidências são descritos abaixo (Tabelas 2-5).

Presumimos que não era grave o risco de viés nos estudos selecionados para apoiar as conclusões a respeito do tratamento. A qualidade das evidências na análise da profilaxia variou de acordo com o desfecho analisado: diagnóstico de COVID-19 (moderada), hospitalização (moderada), eventos adversos (muito baixa), eventos adversos graves (muito baixa) e mortalidade (moderada). A qualidade das evidências na análise do tratamento de COVID-19 leve variou de acordo com o desfecho analisado: hospitalização (alta), eventos adversos (muito baixa), eventos adversos graves (alta) e mortalidade (alta).

### **Hidroxicloroquina para a profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 pré ou pós-exposição**

O período de acompanhamento variou de duas a oito semanas nos estudos selecionados. Não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos hidroxicloroquina e controle para a profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 pré ou pós-exposição durante o período de acompanhamento quanto à incidência de RT-PCR com resultado positivo para COVID-19 (DR = 0,01; IC95%: -0,01 a 0,02; p = 0,13; Figura 2A). O RR foi de 1,19 (IC95%: 0,95-1,50). A qualidade das evidências foi moderada (Tabela 4).

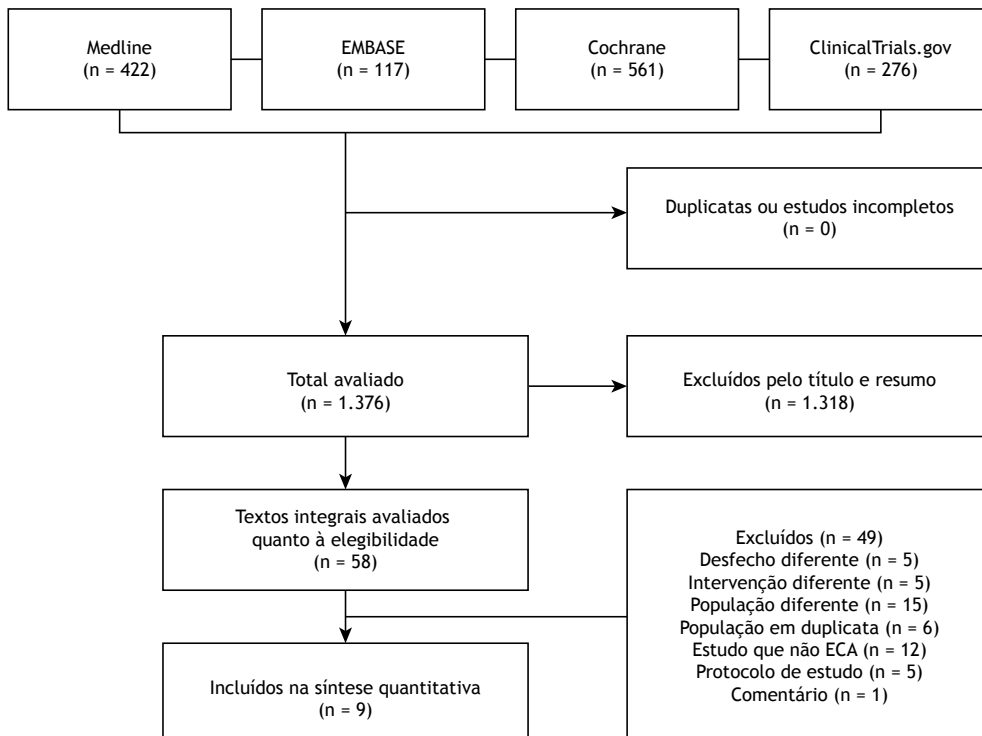
Não houve diferença significativa entre os grupos hidroxicloroquina e controle quanto à incidência de hospitalização durante o período de acompanhamento [DR = -0,00 (IC95%: -0,01 a -0,00); p = 0,26; Figura 2B e RR = 0,74 (IC95%: 0,44-1,25)]. A qualidade das evidências foi moderada (Tabela 4). O uso de

hidroxicloroquina profilática aumentou o risco de eventos adversos em 12% (IC95%: 6-8%; p < 0,001; NNP = 9) em comparação com o grupo controle [RR = 1,69 (IC95%: 1,36-2,09); Figura 2C]. No entanto, a qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela 4).

Quanto à incidência de eventos adversos graves, não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos hidroxicloroquina e controle [DR = 0,00 (IC95%: -0,01 a 0,01); p = 0,77; Figura 2D e RR = 1,70 (IC95%: 0,91-3,17)]. A qualidade das evidências foi muito baixa (Tabela 4). Da mesma forma, não se observou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à incidência de mortalidade [DR: -0,00 (IC95%: -0,00 a 0,00); p = 0,51; Figura 2E e RR = 0,66 (IC95%: 0,22-2,02)]. A qualidade das evidências foi moderada (Tabela 4).

### **Hidroxicloroquina para o tratamento de COVID-19 leve**

Quando comparamos os grupos hidroxicloroquina e controle que incluíram pacientes com COVID-19 leve, não observamos diferenças significativas (Figura 3) quanto às hospitalizações [DR = -0,02 (IC95%: -0,04 a 0,00); p = 0,14; Figura 3A e RR = 0,68 (IC95%: 0,41-1,14)], com evidências de qualidade alta (Tabela 5); eventos adversos [DR = 0,11 (IC95%: -0,09 a 0,31); p = 0,27; Figura 3B e RR = 1,47 (IC95%: 0,79-2,72)], com evidências de qualidade muito baixa (Tabela 5); eventos adversos graves [DR = -0,00 (IC95%: -0,04 a 0,04); p = 0,95; Figura 3C; e RR = 0,97 (IC95%: 0,44-2,16)] e mortalidade [DR =



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção conforme as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*.

**Tabela 1.** Descrição dos estudos incluídos. (Continua...)

Estudo/país	N de participantes	Tipo/identificador	Contexto	Critérios de elegibilidade	Grupos	Desfechos	Período de acompanhamento
Abella et al. <sup>(6)</sup> Estados Unidos	132	ECA paralelo NCT04329923	Profilaxia pós-exposição	Profissionais de saúde em unidades para COVID-19 e sem infecção prévia por SARS-CoV-2 nas duas últimas semanas	Placebo vs. Hidroxicloroquina, 600 mg/dia durante 8 semanas	- Teste positivo para SARS-CoV-2 durante 8 semanas - Eventos adversos	8 semanas
Mitjà et al. <sup>(10)</sup> Espanha	2.485	ECA por <i>clusters</i> NCT04304053	Profilaxia pós-exposição	Profissionais de saúde, contatos domiciliares e profissionais e residentes de ILPI sem infecção prévia por SARS-CoV-2 nas duas últimas semanas	Tratamento-padrão vs. Hidroxicloroquina, 800 mg no 1º dia e, em seguida, 600 mg/dia durante 6 dias	- Sintomas e teste positivo para SARS-CoV-2 - Hospitalização - Eventos adversos - Óbito	4 semanas
Boulware et al. <sup>(12)</sup> Estados Unidos e Canadá	821	ECA paralelo NCT04308668	Profilaxia pós-exposição	Exposição domiciliar ou ocupacional a indivíduos com COVID-19 confirmada (distância $\leq$ 2 metros durante >10 min com um indivíduo infectado ou sem uso de máscara facial ou viseira)	Placebo vs. Hidroxicloroquina, 800 mg no 1º dia e 600 mg 6-8 h depois da primeira dose; a partir de então, 600 mg/dia durante 4 dias	- Teste positivo para SARS-CoV-2 - Hospitalização - Eventos adversos - Óbito	2 semanas
Rajasingham et al. <sup>(11)</sup> Estados Unidos e Canadá	1.483	ECA paralelo NCT04328467	Profilaxia pré-exposição	Profissionais de saúde com alto risco de exposição a SARS-CoV-2 (UTI, PS; unidades para COVID-19)	Placebo (ácido fólico) vs. Hidroxicloroquina, 400 mg no 1º dia e 400 mg 6-8 h depois; a partir de então, 400 mg uma vez por semana durante 12 semanas vs. Hidroxicloroquina, 400 mg no 1º dia e 400 mg 6-8 h depois; a partir de então, 400 mg duas vezes por semana durante 12 semanas	- Sem COVID-19 (sem sintomas ou RT-PCR com resultado negativo) - Hospitalização - Eventos adversos - Óbito	12 semanas
Barnabas et al. <sup>(9)</sup> Estados Unidos	689	ECA paralelo NCT04328961	Profilaxia pós-exposição	Contato com um caso-índice de infecção por SARS-CoV-2 diagnosticado em 96 h	Placebo vs. Hidroxicloroquina, 400 mg durante 3 dias e, em seguida, 200 mg/dia durante 11 dias	- Teste positivo para SARS-CoV-2 - Eventos adversos	14 dias

Continua ▶

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos. (Continuação...)

Estudo/país	N de participantes	Tipo/identificador	Contexto	Critérios de elegibilidade	Grupos	Desfechos	Período de acompanhamento
Omrani et al. <sup>(14)</sup> Catar	456	ECA paralelo triplo NCT04349592	Pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve	Doença leve ou sem sintomas, pacientes ambulatoriais	Placebo vs. Hidroxicloroquina, 600 mg/dia durante 1 semana vs. Hidroxicloroquina, 600 mg/dia durante 1 semana + azitromicina	- Carga viral - Hospitalização - Eventos adversos graves - Óbito	14 dias
Reis et al. <sup>(13)</sup> Brasil	685	ECA paralelo triplo NCT04403100	COVID-19 leve	Pacientes ambulatoriais com relato de menos de 8 dias desde o surgimento de sintomas semelhantes aos da gripe ou TC de tórax consistente com COVID-19	Placebo vs. Hidroxicloroquina, 800 mg como dose de ataque e, em seguida, 400 mg diariamente durante 9 dias vs. Dose de ataque de 800 mg de lopinavir e 200 mg de ritonavir a cada 12 h e, em seguida, 400 mg e 100 mg, respectivamente, a cada 12 h durante os próximos 9 dias	- Eventos adversos - Eventos adversos graves - Hospitalização - Óbito	90 dias
Mitjá et al. <sup>(15)</sup> Espanha	293	ECA paralelo NCT04304053	Sintomas leves de COVID-19	Pacientes ambulatoriais; sintomas durante menos de 5 dias antes da entrada no estudo	Tratamento-padrão vs. Hidroxicloroquina, 800 mg no 1º dia e, em seguida, 400 mg/dia durante 6 dias	- Carga viral - Escala de progressão da OMS - Hospitalização - Eventos adversos graves - Óbito	28 dias
Skipper et al. <sup>(16)</sup> Estados Unidos e Canadá	491	ECA paralelo NCT04308668	COVID-19 leve	Pacientes ambulatoriais, teste positivo para SARS-CoV-2 e sintomas durante ≤ 4 dias ou sintomas compatíveis após exposição de alto risco a um contato com SARS-CoV-2 confirmado por PCR nos 14 últimos dias	Placebo vs. Hidroxicloroquina, 800 mg uma vez e 600 mg 6-8 h depois da primeira dose; a partir de então, 600 mg diariamente por mais 4 dias	- Hospitalização - Eventos adversos - Óbito	14 dias

ECA: ensaio clínico controlado aleatório; e ILPI: instituição de longa permanência para idosos.

**Tabela 2.** Risco de viés dos estudos sobre o uso de hidroxiquina para a profilaxia da infecção por SARS-CoV-2.

Estudo	Ano	Randomização	Cegamento/Sigilo de alocação	Cegamento duplo	Cegamento dos avaliadores dos desfechos	Perdas	Característica prognóstica	Desfecho apropriado	Análise por intenção de tratar	Cálculo do tamanho da amostra	Interrupção precoce
Abella et al. <sup>(8)</sup>	2021	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Barnabas et al. <sup>(9)</sup>	2021	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Alto	Incerto	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Mitjà et al. <sup>(10)</sup>	2021	Baixo	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Rajasingham et al. <sup>(11)</sup>	2020	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Boulware et al. <sup>(12)</sup>	2020	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Incerto	Alto	Baixo	Incerto	Alto	Baixo

**Tabela 3.** Risco de viés dos estudos sobre o tratamento com hidroxiquina para pacientes com COVID-19 leve.

Estudo	Ano	Randomização	Cegamento/Sigilo de alocação	Cegamento duplo	Cegamento dos avaliadores dos desfechos	Perdas	Característica prognóstica	Desfecho apropriado	Análise por intenção de tratar	Cálculo do tamanho da amostra	Interrupção precoce
Reis et al. <sup>(13)</sup>	2021	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Omrani et al. <sup>(14)</sup>	2020	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Mitjà et al. <sup>(15)</sup>	2020	Baixo	Baixo	Alto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Skipper et al. <sup>(16)</sup>	2020	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

0,00 (IC95%: -0,01 a 0,01);  $p = 0,98$ ; Figura 3D; e  $RR = 1,07$  (IC95%: 0,15-7,86)], com evidências de qualidade alta (Tabela 5).

## DISCUSSÃO

Os principais resultados desta revisão sistemática mostraram que o uso de hidroxiquina para a profilaxia de SARS-CoV-2 pré ou pós-exposição não teve efeito na taxa de incidência de positividade confirmada para SARS-CoV-2 e que seu uso aumentou o risco de eventos adversos em 12%. Além disso, o uso de hidroxiquina em pacientes com COVID-19 leve não resultou em diferenças significativas quanto às taxas de hospitalização, eventos adversos e mortalidade.

A escolha de desfechos clínicos relevantes é fundamental para definir a eficácia de um tratamento médico, e isso vale também para o tratamento da COVID-19. Para pacientes com risco de COVID-19, a profilaxia é essencial para prevenir a doença, e o tratamento de pacientes com COVID-19 leve é necessário para prevenir a hospitalização (enfermaria ou UTI) e a progressão da doença.

Nossos resultados são semelhantes aos de uma revisão sistemática anterior com dois ECA que estudaram o uso de hidroxiquina na profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 pré ou pós-exposição.<sup>(17-19)</sup> No entanto, esta é a primeira revisão que estudou o uso de hidroxiquina apenas em pacientes com COVID-19 leve para avaliar a progressão da doença. Nossa revisão sistemática incluiu um ECA a mais que o estudo de Lewis et al.<sup>(19)</sup> para avaliar a eficácia da profilaxia com hidroxiquina pré ou pós-exposição. Com o acréscimo desse ECA à análise, obtivemos resultados semelhantes aos de Lewis et al.,<sup>(19)</sup> porém identificamos uma diminuição do IC95% relacionado com o risco. Em outras palavras, reduzimos a incerteza a respeito da profilaxia com hidroxiquina pré ou pós-exposição e reforçamos a recomendação de que não se deve usar a hidroxiquina para isso. Da mesma forma, Hernandez et al.<sup>(18)</sup> descreveram estudos de coorte e ECA sobre o uso de hidroxiquina como intervenção.

Quando analisamos os resultados referentes ao uso de hidroxiquina em pacientes com COVID-19 leve, a maioria dos itens das tabelas do programa RoB 2 apresentou baixo risco de viés e, concomitantemente, a qualidade das evidências na maioria dos desfechos foi alta, o que reforça nossa recomendação final de que não se deve usar a hidroxiquina para o tratamento de pacientes com COVID-19 leve.

Os ECA de fase 3 têm várias características fundamentais que garantem o menor grau de incerteza quando duas formas de tratamento ou profilaxia são comparadas: a. são comparadas amostras homogêneas em ambos os grupos (pacientes com características semelhantes); b. a alocação de pacientes para os grupos não sofre influência ou interferência, em virtude do uso de métodos aleatórios (a imprevisibilidade garante que a chance de alocação para qualquer um



**Tabela 4.** Tabela de evidências a respeito do uso de hidroxiquina para a profilaxia da infecção por SARS-CoV-2.  
**Pergunta:** Em comparação com controles, a hidroxiquina deve ser usada para a profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 pré ou pós-exposição?

Estudos (n)	Desenho do estudo	Avaliação da certeza			Pacientes (n)		Efeito		Certeza	Importância	
		Risco de viés	Inconsistência	Indirectness	Imprecisão	Outras considerações	HQ	CONTROLE			Relativo (IC95%)
<b>RT-PCR COM RESULTADO POSITIVO</b>											
6	ensaios aleatórios	sério <sup>a,b,c,d,e</sup>	não sério	não sério	não sério	nenhuma	148/3.026 (4.9%)	124/3.071 (4.0%)	RR 1.19 (0,95 a 1,50)	8 a mais por 1.000 (de 2 a menos a 20 a mais)	⊕⊕⊕ MODERADA
<b>HOSPITALIZAÇÃO</b>											
4	ensaios aleatórios	sério <sup>a,b,c,d,e</sup>	não sério	não sério	não sério	nenhuma	24/2.609 (0.9%)	33/2.674 (1.2%)	RR 0.74 (0,44 a 1,25)	3 a menos por 1.000 (de 7 a menos a 3 a mais)	⊕⊕⊕ MODERADA
<b>EFEITOS ADVERSOS</b>											
4	ensaios aleatórios	sério <sup>a,b,c,d,e</sup>	muito sério <sup>f</sup>	não sério	não sério	forte suspeita de viés de publicação <sup>g</sup>	522/1.756 (29.7%)	305/1.731 (17.6%)	RR 1.69 (1,36 a 2,09)	122 a mais por 1.000 (de 63 a mais a 192 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA
<b>EFEITOS ADVERSOS GRAVES</b>											
4	ensaios aleatórios	sério <sup>a,b,c,d,e</sup>	muito sério <sup>f</sup>	não sério	não sério	forte suspeita de viés de publicação <sup>g</sup>	26/2.548 (1.0%)	16/2.603 (0.6%)	RR 1.70 (0,91 a 3,17)	4 a mais por 1.000 (de 1 a menos a 13 a mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA
<b>ÓBITO</b>											
4	ensaios aleatórios	sério <sup>a,b,c,d,e</sup>	não sério	não sério	não sério	nenhuma	5/2.609 (0.2%)	8/2.674 (0.3%)	RR 0.66 (0,22 a 2,02)	1 a menos por 1.000 (de 2 a menos a 3 a mais)	⊕⊕⊕ MODERADA

HQ: hidroxiquina; e RR: razão de risco.

**Explicações**

- AUSÊNCIA DE ANÁLISE POR INTENÇÃO DE TRATAR
- DESEQUILÍBRIO ENTRE OS GRUPOS QUANTO ÀS CARACTERÍSTICAS PROGNÓSTICAS
- AUSÊNCIA DE CÁLCULO DA AMOSTRA
- AUSÊNCIA DE CEGAMENTO DUPLA
- PERDAS ACIMA DE 20%
- HETEROGENEIDADE MAIOR QUE 75%
- DISCREPANTE(OUTLIER)

**Tabela 5.** Tabela de evidências a respeito do uso de hidroxilcloroquina para o tratamento de COVID-19 leve. Pergunta: Em comparação com controles, a hidroxilcloroquina deve ser usada para o tratamento de COVID-19 leve?

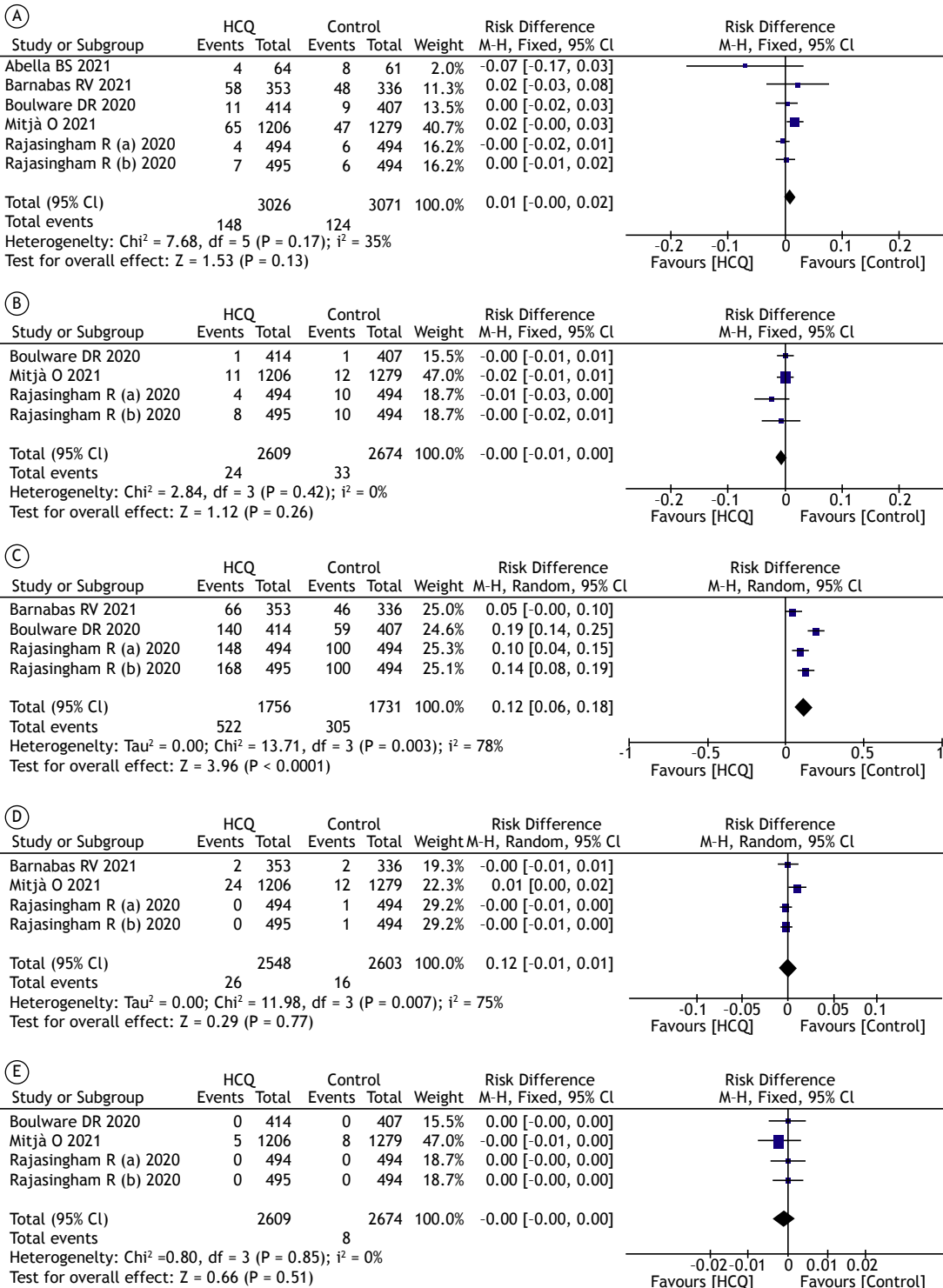
Estudos (n)	Desenho do estudo	Avaliação da certeza			Outras considerações	Pacientes (n)		Efeito Relativo (IC95%)	Efeito Absoluto (IC95%)	Certeza	Importância
		Risco de inconsistência	Indirectness	Imprecisão		HCO	CONTROLE				
4	ensaios aleatórios	não sério	não sério	não sério	nenhuma	23/714 (3.2%)	36/747 (4.8%)	RR 0.68 (0.41 a 1.14)	15 a menos por 1.000 (de 28 a menos a 7 a mais)	⊕⊕⊕⊕	ALTA
<b>EFETOS ADVERSOS</b>											
2	ensaios aleatórios	não sério	não sério	sério <sup>b</sup>	forte suspeita de viés de publicação <sup>c</sup>	138/426 (32.4%)	92/438 (21.0%)	RR 1.47 (0.79 a 2.72)	99 a mais por 1.000 (de 44 a menos a 361 a mais)	⊕○○○	MUITO BAIXA
<b>EFETOS ADVERSOS GRAVES</b>											
3	ensaios aleatórios	não sério	não sério	não sério	nenhuma	11/502 (2.2%)	12/536 (2.2%)	RR 0.97 (0.44 a 2.16)	1 a menos por 1.000 (de 13 a menos a 26 a mais)	⊕⊕⊕⊕	ALTA
<b>ÓBITO</b>											
4	ensaios aleatórios	não sério	não sério	não sério	nenhuma	1/714 (0.1%)	1/747 (0.1%)	RR 1.07 (0.15 a 7.86)	0 a menos por 1.000 (de 1 a menos a 9 a mais)	⊕⊕⊕⊕	ALTA

HCO: hidroxilcloroquina; e RR: razão de risco.

**Explicações**

- a. HETEROGENEIDADE MAIOR QUE 75%
- b. IC AMPLO
- c. DISCREPANTE (OUTLIER)

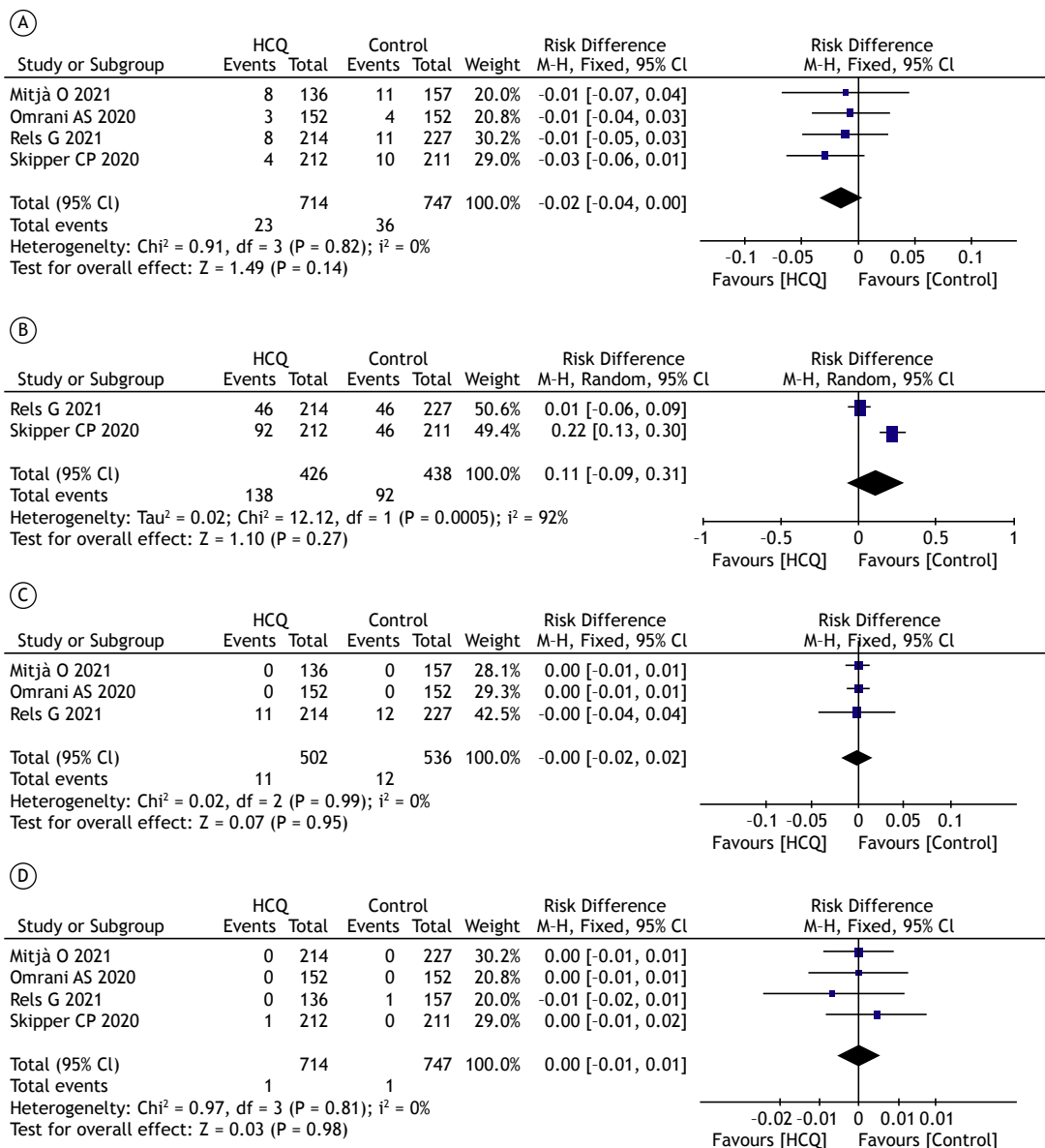




**Figura 2.** Comparação entre os grupos hidroxiquina e controle para a profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 quanto à incidência de resultados positivos de RT-PCR (em A); hospitalizações (em B); eventos adversos (em C); eventos adversos graves (em D) e óbitos (em E). HCQ: hidroxiquina; M-H: método de Mantel-Haenszel; e *df*: *degrees of freedom* (graus de liberdade).

dos grupos é a mesma para todos os indivíduos); c. a população é representada (estimativa do tamanho da amostra e análise de poder que garantem a aplicabilidade e reprodução dos resultados na prática);

d. as intervenções são cegas (o que evita interferência na aplicação das intervenções); e. há perda de controle (o que evita a manipulação da seleção de pacientes); f. os procedimentos e intervenções são



**Figura 3.** Comparação entre os grupos hidroxiquina e controle para o tratamento de COVID-19 leve quanto à incidência de hospitalizações (em A); eventos adversos (em B); eventos adversos graves (em C) e óbitos (em D). HCQ: hidroxiquina; M-H: método de Mantel-Haenszel; e df: *degrees of freedom* (graus de liberdade).

padronizados (o que evita variações nos processos, doses, co-intervenções etc.); g. as análises estatísticas são realizadas diretamente por meio do número de eventos e médias, sem necessidade de correções. Essas características estão ausentes em estudos observacionais comparativos (estudos de coorte).

Há vários obstáculos à realização de ECA. Os três principais são os seguintes: 1. falta de pacientes (doenças raras); 2. tecnologias de difícil implantação (incomparáveis, caras ou complexas); 3. longo tempo para que os desfechos ocorram (o que exige um longo período de acompanhamento). No entanto, não é esse o caso da COVID-19.

As evidências disponíveis podem mudar com o tempo. No entanto, tanto um ECA como uma meta-análise que

inclua ECA podem proporcionar um grau considerável de certeza, o que reduz muito a probabilidade de que novos estudos surgirão e modificarão as conclusões. Portanto, o uso de hidroxiquina para a profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 ou para o tratamento de pacientes com COVID-19 leve não se justifica e é atualmente contraindicado, a fim de evitar incertezas e dificuldades em tomar decisões.

É adequado o número de pacientes incluídos na presente revisão sistemática e meta-análise, e os resultados são reprodutíveis e podem ser aplicados na assistência ao paciente.

Esta revisão sistemática tem limitações que precisam ser esclarecidas. Em primeiro lugar, em virtude do pequeno número de ECA, não pudemos examinar gráficos

de funil para detectar algum viés de publicação. No entanto, usamos uma estratégia abrangente de busca. Em segundo lugar, não registramos nem publicamos nosso protocolo antes, em virtude da urgência de demonstrar as melhores evidências para implantação na prática clínica local. Não obstante, todos os desfechos desta revisão sistemática foram definidos a priori.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

No que tange ao uso de hidroxicloroquina para a profilaxia da infecção por SARS-CoV-2, não houve diferenças significativas entre os grupos quanto à incidência de casos infectados (RT-PCR com resultado positivo), hospitalização, eventos adversos graves e mortalidade durante o período de acompanhamento. Além disso, o uso de profilaxia com hidroxicloroquina pré ou pós-exposição aumentou o risco de eventos adversos em 12% (IC95%: 6-8%; NNP = 9) em comparação com controles durante o período de

acompanhamento. A qualidade das evidências variou de muito baixa a moderada. Também não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos hidroxicloroquina e controle quanto ao número de hospitalizações, eventos adversos graves e óbitos em pacientes com COVID-19 leve, e a qualidade das evidências foi alta. O mesmo resultado foi observado no que tange à incidência de eventos adversos, mas a qualidade das evidências foi muito baixa. Portanto, não é recomendado o uso de hidroxicloroquina na profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 ou no tratamento de pacientes com COVID-19 leve.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

SET, HAB, AN e WMB: concepção e desenho do estudo. WMB e SET: coleta dos dados. WMB e SET: análises estatísticas e interpretação dos dados. WMB e SET: redação do manuscrito. SET, HAB, AN e WMB: revisão crítica e aprovação da versão final.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; c2021 [cited 2021 May 25]. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/table>
- Smit M, Marinosci A, Agoritsas T, Calmy A. Prophylaxis for COVID-19: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):532-537. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.01.013>
- Welte T, Ambrose LJ, Sibbring GC, Sheikh S, Müllerová H, Sabir I. Current evidence for COVID-19 therapies: a systematic literature review. *Eur Respir Rev.* 2021;30(159):200384. <https://doi.org/10.1183/16000617.0384-2020>
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
- Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Update Alert 3: Hydroxychloroquine or Chloroquine for the Treatment or Prophylaxis of COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(11):W156-W157. <https://doi.org/10.7326/L20-1257>
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- 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;181(2):195-202. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6319>
- 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 [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2021 Mar;174(3):435]. *Ann Intern Med.* 2021;174(3):344-352. <https://doi.org/10.7326/M20-6519>
- 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;384(5):417-427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021801>
- Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, Skipper CP, Pastick KA, Axelrod ML, et al. Hydroxychloroquine as Pre-exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Workers: A Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2021;72(11):e835-e843. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1571>
- 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;383(6):517-525. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>
- Reis G, Moreira Silva EADS, Medeiros Silva DC, Thabane L, Singh G, Park JHH, 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;4(4):e216468. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.6468>
- 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;29:100645. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100645>
- 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;ciaa1009. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1009>
- 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 [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2021 Mar;174(3):435]. *Ann Intern Med.* 2020;173(8):623-631. <https://doi.org/10.7326/M20-4207>
- Singh B, Ryan H, Kredt T, Chaplin M, Fletcher T. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2(2):CD013587. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013587.pub2>
- Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):287-296. <https://doi.org/10.7326/M20-2496>
- Lewis K, Chaudhuri D, Alshamsi F, Carayannopoulos L, Dearnass K, Chagla Z, et al. The efficacy and safety of hydroxychloroquine for COVID-19 prophylaxis: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One.* 2021;16(1):e0244778. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244778>