

# Intervenção com cloroquina/ hidroxicloroquina com ou sem azitromicina para COVID-19 (SARS-Cov 2): sinopse baseada em evidências

Álvaro Nagib Atallah<sup>I</sup>, Maria Eduarda dos Santos Puga<sup>II</sup>,  
José Luiz Gomes do Amaral<sup>III</sup>, Osmar Clayton Person<sup>IV</sup>

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

## RESUMO

**Contexto:** A COVID-19 é uma doença causada por um coronavírus recentemente descrita e associada à síndrome da angústia respiratória severa (SARS). Atualmente tem impacto grave na saúde da população e na economia global. Esforços têm ocorrido na tentativa de um tratamento eficaz, sendo a cloroquina uma opção em foco. **Objetivo:** Avaliar as evidências na literatura relativas ao uso de cloroquina/hidroxicloroquina, associada ou não à azitromicina, para tratamento de casos graves de COVID-19. **Desenho de estudo:** Trata-se de sinopse de evidências. **Métodos:** Procedeu-se à busca em cinco bases eletrônicas de dados: Cochrane Central Register of Controlled Trials (2020), PubMed (1966-2020), EMBASE (1974-2020), Scopus (2020) e Web of Science (2020), além do megabuscar de evidências Turning Research Into Practice (TRIP) database (2020) e pesquisa livre na internet. Não houve restrição geográfica e de idioma, sendo utilizados descritores e termos do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). O método de síntese envolveu a combinação de estudos semelhantes em uma revisão narrativa. **Resultados:** Foram identificadas 332 citações e seis estudos foram incluídos. Há poucos ensaios clínicos concluídos e alguns *guidelines* publicados. **Discussão:** A evidência é extremamente baixa e não permite responder à questão com os estudos atuais, sendo recomendada a realização de novos ensaios clínicos de qualidade. **Conclusões:** Não há suporte com bom nível de evidência atualmente na literatura para uso da cloroquina/hidroxicloroquina, com ou sem azitromicina, no tratamento da pneumonia por COVID-19.

**PALAVRAS-CHAVE:** Infecções por coronavírus, pneumonia, cloroquina, azitromicina, prática clínica baseada em evidências

<sup>I</sup>Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Diretor do Cochrane Brazil e Diretor Científico da Associação Paulista de Medicina.

<sup>II</sup>Doutora em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Especialista em Informação pelo Centro Cochrane do Brasil.

<sup>III</sup>Professor titular de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Presidente da Associação Paulista de Medicina (APM).

<sup>IV</sup>Doutor em Saúde Baseada em Evidências pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Professor titular de Otorrinolaringologia da Universidade Santo Amaro (UNISA).

Editor responsável por esta seção:

Álvaro Nagib Atallah. Professor titular e chefe da Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Diretor do Cochrane Brazil e Diretor Científico da Associação Paulista de Medicina.

Endereço para correspondência:

Álvaro Nagib Atallah  
Rua Pedro Toledo, 598  
Tel. (11) 5571-4721 — E-mail: atallahmbe@uol.com.br

Fontes de fomento: nenhuma. Conflito de interesse: nenhum.

Entrada: 22 de abril de 2020. Última modificação: 27 de abril de 2020. Aceite: 4 de maio de 2020.

## CONTEXTUALIZAÇÃO

Os coronavírus constituem um grupo de vírus que contém RNA (ácido ribonucleico) em seu genoma. São conhecidos desde meados de 1960 e pertencem à subfamília taxonômica *Orthocoronavirinae* da família *Coronaviridae*, da ordem *Nidovirales*.<sup>1,2</sup>

Em 30 de dezembro de 2019 foram reportados à Comissão Nacional de Saúde da China alguns casos de pneumonia de etiologia desconhecida. Todos os acometidos apresentavam histórico de terem visitado ou trabalharem no mercado de mariscos e animais de Wuhan (Província de Hubei, China). Em 1 de janeiro de 2020 a China decide fechar o mercado e em 30 de janeiro a Organização Mundial de Saúde (OMS) declara emergência de saúde pública de interesse internacional.<sup>3</sup>

O vírus relacionado ao quadro infeccioso foi identificado, tratando-se de um coronavírus do gênero betacoronavírus. Foi denominado oficialmente coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda severa (SARS-CoV-2) e a doença, causada por ele, foi designada como COVID-19.<sup>2</sup>

A sintomatologia mais frequentemente apresentada pelos pacientes com COVID-19 é:<sup>3</sup> a) febre, que pode variar de baixa a moderada (81%-98% dos casos); b) tosse seca (48%-59% dos casos), associada à invasão das células epiteliais alveolares; c) dispneia (31% dos casos), que pode ser descrita pelos acometidos como sensação de opressão no peito; e d) fadiga (32% a 69% dos casos), que ocasionalmente vem acompanhada de mialgia (35% dos casos).

A sintomatologia mais frequentemente apresentada pelos pacientes com COVID-19 é febre, que pode variar de baixa a moderada (81%-98% dos casos); tosse seca (48%-59% dos casos), associada à invasão das células epiteliais alveolares; dispneia (31% dos casos), que pode ser descrita pelos acometidos como sensação de opressão no peito; e fadiga (32% a 69% dos casos), que ocasionalmente vem acompanhada de mialgia (35% dos casos).<sup>3</sup>

O mecanismo fisiopatológico de ação do coronavírus na COVID-19 não é completamente conhecido, mas há evidências de que o vírus pode causar pneumonia grave associada e inflação acentuada dos alvéolos, brônquios e interstício pulmonar.<sup>4,5</sup>

Desde o surgimento da doença, tem sido descrita uma maior susceptibilidade da população idosa e aqueles com comorbidades associadas virem a ter manifestações clínicas mais graves da doença, o que se associa a maior taxa de mortalidade nessa população.<sup>3</sup>

A mortalidade por COVID-19 na província de Hubei (China) foi estimada em 2,8%, mas pode variar e chegar a 15% entre aqueles com necessidade de internação hospitalar.<sup>3</sup>

O número de infectados não se limitou ao local de surgimento do vírus, mas rapidamente expandiu-se à Ásia, Europa, Oceania e América e mais recentemente à África, o que demandou a OMS declarar pandemia.<sup>6</sup>

Dentre os tratamentos com suposta eficácia para COVID-19 está a cloroquina e seu derivado, a hidroxicloroquina, associada ou não à azitromicina, um antibiótico macrolídeo.<sup>7</sup>

A cloroquina faz parte de uma classe de medicamentos chamada 4-aminoquinolinas e foi descoberta por Hans Andersag em 1934. É um medicamento com ação anti-inflamatória utilizado para o tratamento e profilaxia da malária e, também, em algumas doenças reumatológicas como a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso. Sua suposta ação clínica na COVID-19 baseia-se inicialmente em sua efetividade *in vitro* e nos relatos favoráveis de alguns médicos que a utilizaram em alguns pacientes graves com quadros de pneumonias.<sup>8,9</sup>

O impacto da COVID-19 em nível mundial é evidente e o problema estende-se muito além dos alicerces da saúde. O comprometimento da economia global é objeto de discussão da sociedade e tem implicado em desavenças de ordem política. A necessidade de controle da transmissão e o tratamento eficaz dos infectados tornou-se primordial. Considerando a gravidade da doença e a falta de opções terapêuticas, torna-se razoável o uso compassivo e muito cuidadoso de drogas em casos a serem decididos pelo médico com a devida documentação e consentimento informado. Nesse âmbito, tratamentos têm sido descritos para a doença, dentre os quais a terapia com cloroquina/hidroxicloroquina e azitromicina, cuja lacuna de efetividade permanece na atualidade.<sup>2</sup> Não obstante, a busca da evidência nos motivou a mapear na literatura a realidade atual que cerca o uso dessa droga no tratamento da COVID-19.

## OBJETIVOS

Avaliar as evidências de eficácia e segurança da cloroquina/hidroxicloroquina, associada ou não à azitromicina, para tratamento de casos graves de COVID-19 (SARS-CoV-2) em humanos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de sinopse de evidências. Procedeu-se à busca em cinco bases eletrônicas de dados, sendo: Cochrane Library – <https://www.cochranelibrary.com/>, MEDLINE via PubMed – [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov), EMBASE (1974-2020), Web of Science (2020) e Scopus (2020). Procedeu-se também à busca no megabuscar de evidências Turning Research Into Practice (TRIP) database (2020) e à busca livre na internet

(www.google.com). Não houve limitação de data ou restrição geográfica para a pesquisa. A data da última pesquisa foi em 8 de abril de 2020.

O vocabulário oficial identificado foi extraído do DeCS – Descriptor em Ciências da Saúde – <http://decs.bvs.br/> e no MeSH – Medical Subject Headings – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> e os termos correspondentes para o Emtree. Foram utilizados os descritores e termos: “COVID-19”[Mesh] OR (SARS-CoV2) OR “Chloroquine” OR “Hydroxychloroquine” OR “Azithromycin”. A metodologia adotada para o desenvolvimento da estratégia de busca seguiu o Handbook da Cochrane, bem como a padronização para estratégias de alta sensibilidade.<sup>10</sup>

Foram selecionados os estudos com o maior nível de evidência, sendo priorizadas, na ordem, as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados, os ensaios clínicos (randomizados ou não), os estudos caso-controle, os estudos de séries de casos e os consensos de especialistas, seguindo a parametrização da pirâmide de nível de evidência.

O método de síntese envolveu a combinação de estudos semelhantes em uma revisão narrativa. Os resultados de estudos individuais foram resumidos em tabela. Foram considerados os estudos publicados na íntegra.

Os critérios de nivelamento das evidências foram adaptados do Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence<sup>11</sup> e apresentados na **Tabela 1**.

## RESULTADOS

A estratégia de busca recuperou em abril de 2020 um total de 332 citações, sendo 7 na Cochrane, 65 no PubMed, 109 na EMBASE, 84 na Web of Science, 46 na Scopus e 18 no megabuscador TRIPDATABASE. Um total de 3 artigos foi encontrado na internet

A leitura dos títulos e dos resumos dos artigos mostrou que 109 eram relacionados à COVID-19, sendo 7 na Cochrane, 50 no PubMed, 9 na EMBASE, 8 na Web of Science, 17 na Scopus, 15 no megabuscador Turning Research Into Practice (TRIP) database e 3 na internet.

Após eliminação das citações duplicadas (n = 49), restaram 60 estudos únicos. Após leitura dos títulos e resumos desses estudos, 45 foram excluídos por não preencherem os critérios de seleção e 15 foram selecionados para leitura na íntegra, sendo que 6 atenderam os critérios de inclusão e foram incluídos na revisão (**Figura 1**).

Os estudos incluídos na revisão envolveram três ensaios clínicos com abordagem terapêutica e três consensos de especialidades (*guidelines*). As características desses estudos são apresentadas na **Tabela 2**.

## DISCUSSÃO

A COVID-19 surgiu como ameaça à população mundial e, tal como ocorre com o desconhecido, causou pânico e engatilhou a necessidade de estabelecer-se um mecanismo de controle e tratamento efetivo da doença.

Os profissionais de saúde depararam-se com um vírus cuja capacidade de causar morbimortalidade não era conhecida. Inicialmente na China, o vírus mostrou que o maior risco envolve pessoas em faixas etárias mais elevadas e aqueles com comorbidades associadas.

Muitos tratamentos passaram a ser considerados. O uso de cloroquina e hidroxicloroquina tem como base estudos *in vitro* e em animais de experimentação, sobretudo camundongos. Nesse contexto, de fato, há alguns estudos que demonstram que essas drogas são capazes de reduzir a agressividade induzida pelo vírus, frequentemente relacionado à indução de processo inflamatório intenso. A azitromicina surge como coadjuvante contribuindo também na redução da inflamação.<sup>3</sup>

Entretanto, é necessário esclarecer que a resposta *in vitro* nem sempre se reproduz *in vivo* e em seres humanos, e a base terapêutica deve envolver a capacidade do tratamento trazer mais benefícios que malefícios.

Evidentemente, na vigência de mortalidade crescente e diante da pandemia, tornou-se necessária uma maior rapidez em instituir terapêutica.

A utilização de cloroquina ou hidroxicloroquina associada ou não à azitromicina é lícita, mas empírica à medida que não

**Tabela 1.** Critérios de níveis de evidência

Nível de evidência	Terapia/prevenção/ etiologia/risco
I	Revisão sistemática com homogeneidade de ensaios clínicos controlados randomizados
II	Ensaio clínico controlado com intervalo de confiança estreito (grande tamanho amostral)
III	Pelo menos um ensaio clínico
IV	Revisão sistemática com homogeneidade de estudos coorte
V	Estudo coorte ou um ensaio clínico randomizado de menor qualidade
VI	Estudos antes e depois ou estudos ecológicos
VII	Revisão sistemática com homogeneidade de Estudos caso-controle
VIII	Estudo caso-controle
IX	Relato de casos ou coorte prospectivo ou caso-controle de menor qualidade
X	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em fisiologia ou estudos básicos

Fonte: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence (adaptada).<sup>11</sup>

há descrição de sua efetividade em humanos. A comunidade científica desencadeou propostas de realização de muitos ensaios clínicos, sendo que atualmente há registro de 33 estudos envolvendo a efetividade da droga para a COVID-19.

Considerando que a doença surgiu ao final de 2019, e que estudos clínicos demandam tempo para realização e análise dos resultados, poucos estudos foram concluídos, o que demanda atualmente uma massificação de artigos descritivos, revisões narrativas, cartas ao editor e artigos de opinião relevantes no cenário da COVID-19, mas desprovidos de evidências.

O construtivismo da ciência é progressivo e o princípio requer tempo, um tempo que muitas vezes não se tem diante da necessidade imperativa da sociedade.

O rastreamento nas bases de dados evidenciou um grande número de publicações relativas à COVID-19, mas pouquíssimas

no escopo de análise de nível de evidência para tomada de decisão. Foram encontrados três artigos originais com proposta terapêutica (ensaios clínicos) e três consensos de sociedades de especialidades médicas que publicaram *guidelines* de orientação aos médicos.

Todos os ensaios clínicos encontrados e efetivamente incluídos nesse estudo podem ser considerados defeituosos.

O estudo de Chen e cols.<sup>12</sup> foi conduzido na China sob a proposta de intervenção com hidroxicloroquina para pacientes com COVID-19. A metodologia não é clara no que tange a inclusão e aleatorização de pacientes nos grupos tratado e controle. A análise dos resultados é subjetiva, não sendo apresentados critérios convincentes de melhora ou não dos pacientes. Além disso, a análise estatística não é apresentada quanto à eficácia da droga. Foram descritos dois casos de

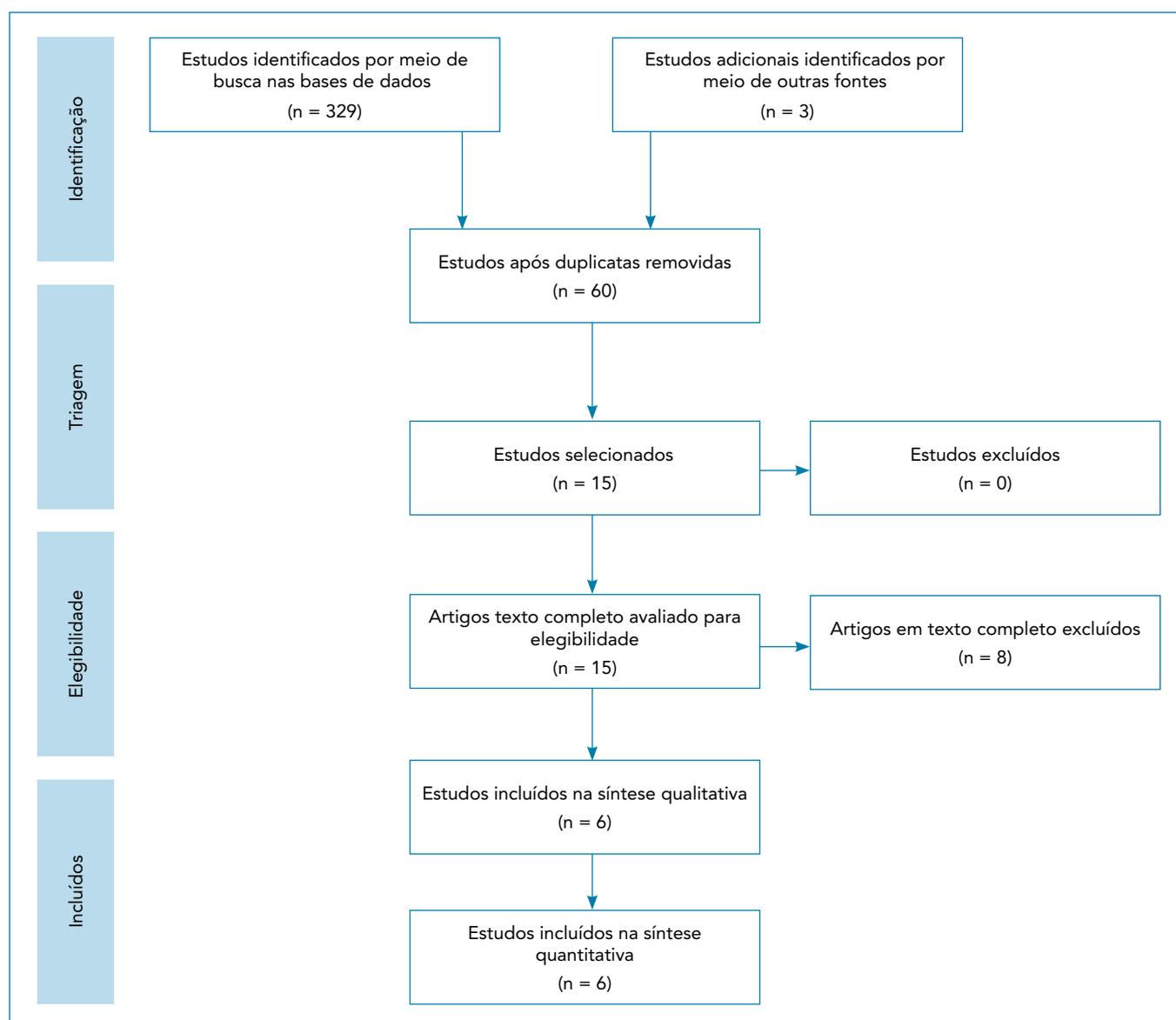


Figura 1. Fluxograma do processo de identificação dos estudos nos bancos de dados eletrônicos.

Tabela 2. Estudos incluídos na revisão

Autor	País Ano 2020	Desenho/ escopo	Objetivo/ocorrência/intervenção	Resultados/eventos/conclusão
Chen e cols. <sup>12</sup>	China	Ensaio clínico randomizado	<p>Objetivo: avaliar a eficácia de hidroxicloroquina no tratamento de pacientes com COVID-19</p> <p>População:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 62 pacientes com COVID-19</li> <li>- Grupo tratado: n = 31</li> <li>- Grupo controle: n = 31</li> </ul> <p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Randomização por estratificação em computador</li> <li>- Grupo tratado: hidroxicloroquina (400 mg por dia por cinco dias) + tratamento standard</li> <li>- Grupo controle: oxigenioterapia, agentes antivirais, antibióticos, imunoglobulinas, com ou sem corticosteroides (tratamento standard)</li> </ul> <p>Desfecho: melhora clínica</p>	<p>Resultados: avaliação da melhora da pneumonia</p> <p>Grupo tratado: melhora moderada (n = 6/19,4%); melhora importante (n = 19/61,3%); sem melhora (n = 4/12,9%); piora (n = 2/6,5%)</p> <p>Grupo controle: melhora moderada (n = 12/38,7%); melhora importante (n = 5/16,1%); sem melhora (n = 5/16,1%); piora (n = 9/29,0%)</p> <p>Estatística: intervalo de confiança não apresentado</p> <p>Efeitos adversos: ocorreram efeitos adversos leves em dois pacientes do grupo tratado (rash cutâneo em um e cefaleia em outro)</p> <p>Conclusão: Houve maior efetividade de tratamento da COVID-19 no grupo tratado com hidroxicloroquina</p> <p>Nível de evidência: V</p>
Borba e cols. <sup>13</sup>	Brasil	Ensaio clínico randomizado	<p>Objetivo: avaliar a eficácia da cloroquina em duas dosagens e a ocorrência de eventos adversos para tratamento de pacientes com COVID-19</p> <p>População:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 81 pacientes com COVID-19</li> <li>- Grupo tratado: n = 81 (41 com dosagem alta de cloroquina e 40 com dosagem baixa)</li> <li>- Grupo controle: planejado</li> </ul> <p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo tratado: cloroquina (600 mg duas vezes por dia por 10 dias), ou cloroquina (450 mg por 5 dias, duas vezes ao dia no primeiro dia e uma vez nos demais dias) + tratamento standard</li> <li>- Grupo controle: ceftriaxone e azitromicina (tratamento standard)</li> </ul> <p>Desfecho:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Melhora clínica</li> <li>- Eventos adversos</li> </ul>	<p>Resultados: estudo interrompido devido à ocorrência de eventos adversos graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo tratado com alta dosagem de cloroquina: rabdomiólise e taquicardia ventricular</li> <li>- O grupo controle não foi conduzido, diante da interrupção do estudo</li> </ul> <p>Taxa de mortalidade: n = 22 (27%; 95% intervalo de confiança, IC = 14,5-19,2)</p> <p>Conclusão: o estudo foi interrompido devido à alta taxa de mortalidade, não podendo ser descartada a associação com uso de cloroquina</p> <p>Nível de evidência: V</p>
Gautret e cols. <sup>7</sup>	França	Ensaio clínico aberto (não randomizado)	<p>Objetivo: avaliar a eficácia da hidroxicloroquina, associada ou não à azitromicina, na redução da carga viral de secreções respiratórias de pacientes com COVID-19</p> <p>População:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 pacientes assintomáticos</li> <li>- 22 pacientes com infecção de vias aéreas superiores</li> <li>- 8 pacientes infecção de vias aéreas inferiores</li> </ul> <p>Intervenção:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo tratado: 600 mg de hidroxicloroquina por dia. Há alguns pacientes foi associada azitromicina, na dependência da gravidade clínica</li> <li>- Grupo controle: pacientes infectados de outro centro</li> </ul> <p>Desfechos: avaliação da carga viral em swabs de secreção nasofaríngea</p>	<p>Resultados: total de 20 pacientes tratados, resultando em redução significativa da carga viral em secreções de nasofaringe a partir do sexto dia de tratamento</p> <p>A associação com azitromicina foi mais efetiva no tratamento (P 0,001)</p> <p>O autor apresenta o valor de "P", mas não apresenta toda a análise estatística</p> <p>Conclusão: hidroxicloroquina, associada ou não à azitromicina, pode reduzir a carga viral de pacientes com COVID-19, a partir do sexto dia de tratamento</p> <p>Nível de evidência: VI</p>

Continua...

Tabela 2. Continuação

Autor	País Ano 2020	Desenho/ escopo	Objetivo/ocorrência/intervenção	Resultados/eventos/conclusão
Zhonghua JH e cols. <sup>14</sup>	China	Consenso de Especialistas Guidelines	Consenso de Especialistas/Departamento de Ciência e Tecnologia da Província de Guangdong e Comissão de Saúde da Província de Guangdong Recomendação com base em séries de casos: administração de fosfato de cloroquina (500 mg, duas vezes ao dia, por 10 dias) a pacientes com quadros clínicos leves, moderados ou severos de pneumonia por COVID-19. Apenas aos pacientes com contraindicação à cloroquina não deverá ser administrada a droga Nível de evidência: X	
Societade Italiana de Doenças Tropicais e Infecciosas <sup>15</sup>	Itália	Consenso de Especialistas Guidelines	Consenso de Especialistas/Sociedade Italiana de Doenças Tropicais e Infecciosas (Seção da Lombardia) Recomendação com base em séries de casos: administração de cloroquina (500 mg, duas vezes ao dia), ou hidroxicloroquina (200 mg por dia por 10 dias), considerando a severidade clínica da doença. A indicação envolve o tratamento para pacientes com queixa respiratória leve comorbidades e pacientes com sintomatologia respiratória grave Nível de evidência: X	
Dutch Center of Disease Control – CDC <sup>16</sup>	Alemanha	Consenso de Especialistas Guidelines	Consenso de Especialistas/Centro de Controle de Doenças da Alemanha (Dutch Center of Disease Control – CDC) Recomendação com base em séries de casos: quando da internação, recomenda-se oxigenioterapia, ou internação em unidade de terapia intensiva (UTI) com administração de cloroquina (600 mg em seis comprimidos de 100 mg, seguido de 300 mg após 12 horas. Sequencialmente, 300 mg duas vezes ao dia até o quinto dia) Nível de evidência: X	

eventos adversos de natureza leve. Embora o estudo seja um ensaio clínico, as fragilidades e a baixa amostragem o qualifica como nível III de evidência.

O estudo de Borba e cols.,<sup>13</sup> realizado no Brasil e descrito como randomizado, avaliou a eficácia da cloroquina em duas diferentes dosagens, sendo uma considerada alta. O estudo foi interrompido devido à ocorrência de eventos adversos sérios (taxa de mortalidade de 27%). Ocorreram mortes tanto no grupo tratado com alta dose como naquele tratado com dose menor. O estudo não detalha os critérios de inclusão de pacientes, como a existência de comorbidades associadas. Entretanto, a ocorrência de letalidade em número razoável desperta atenção relativa ao risco de administração de doses elevadas de cloroquina em humanos com a COVID-19, muito embora a análise da toxicidade efetiva da droga não possa ser realizada diante do não pareamento com o grupo controle previsto e não conduzido pela interrupção do estudo. O nível de escalonamento da evidência nesse estudo é V.

Gautret e cols.<sup>7</sup> realizou estudo para avaliar a eficácia da hidroxicloroquina em reduzir a carga viral em secreções de vias respiratórias de pacientes com a COVID-19. O estudo foi um ensaio clínico não randomizado e, embora o resultado apresente eficácia na redução da carga viral, a amostragem foi extremamente baixa e o estudo apresenta risco evidente de viés. Esse estudo pode ser classificado como nível de evidência VI.

Foram identificadas três recomendações de sociedades médicas (China, Itália e Alemanha) quanto à introdução de cloroquina/hidroxicloroquina. Os *guidelines* têm embasamento em

relatos de casos de profissionais de saúde e fica evidente que a recomendação objetiva orientação dos profissionais para delineamento de condutas homogêneas diante da gravidade da pandemia. Em todos o nível de evidência foi X.

Evidentemente, fica claro que o nível de evidência para utilização de cloroquina/hidroxicloroquina, associado ou não à azitromicina em humanos para tratamento da COVID-19, é extremamente limitado.

Diante do interesse da sociedade, abrangendo aspectos atrelados à saúde pública e impactos na economia global, os governos devem incentivar a realização de estudos que elucidem a questão.

Recomenda-se a realização de ensaios clínicos com boa amostragem e critérios de inclusão de pacientes, randomização e alocação nos grupos bem delineados e descritos. A descrição parametrizada de resultados também facilita a realização de revisões sistemáticas em busca do nível I de evidência. Sugere-se que os ensaios clínicos sejam embasados no CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials).

Considerando os estudos registrados e em desenvolvimento para avaliação da questão-chave, estima-se que não muito distante a resposta estará disponível. Para o momento, o nível de evidência não permite concluir sobre a efetividade da cloroquina e hidrocloroquina no tratamento da COVID-19.

## CONCLUSÃO

Não há evidência científica, até o momento, da efetividade da cloroquina/hidroxicloroquina, associada ou não à

azitromicina, em humanos. A indicação clínica baseia-se em estudos *in vitro* e em animais de experimentação, e os poucos ensaios clínicos disponíveis na literatura não apresentam boa qualidade. É necessária cautela, visto haver descrição de eventos adversos graves que podem estar associados ao uso de altas doses de cloroquina em humanos com a COVID-19. A gravidade da doença e a falta de opções terapêuticas

eficazes torna imperativo que o uso compassivo da droga seja cuidadosamente decidido pelo médico com a devida documentação e consentimento informado. No que tange a realização de ensaios clínicos de efetividade e segurança, com análise por intenção de tratamento, recomenda-se a realização de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade para elucidação da questão.

## REFERÊNCIAS

1. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74. PMID: 32007145; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
2. Brasil. Ministério da Saúde [homepage on the Internet]. Coronavírus e novo coronavírus: o que é, causas, sintomas, tratamento e prevenção. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/coronavirus>. Acessado em 2020 (23 abr).
3. Síntesis Exploratoria Rápida de Evidencia CORONAVIRUS 2019 (SARS-CoV-2). Unidad de Políticas de Salud Informadas por Evidencia & Unidad de Evidencia Clínica. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. División de Planificación Sanitaria. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Disponível em: [https://bvsalud.org/vitrinas/wp-content/uploads/2020/04/26032020\\_REE\\_Coronavirus-2019\\_final.pdf](https://bvsalud.org/vitrinas/wp-content/uploads/2020/04/26032020_REE_Coronavirus-2019_final.pdf). Acessado em 2020 (23 abr).
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. PMID: 32007143; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585 [Epub ahead of print]
6. Coronavírus: OMS declara pandemia. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-51842518>. Acessado em 2020 (23 abr).
7. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949. PMID: 32205204; doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
8. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020. PMID: 32282022; doi: 10.1001/jama.2020.6019. Online ahead of print.
9. Yao X, Ye F, Zhang M, 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). *Clin Infect Dis*. 2020; pii: ciaa237. PMID: 32150618; doi: 10.1093/cid/ciaa237.
10. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 5.1.0* [Internet]. Oxford: The Cochrane Collaboration; 2011. Disponível em: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>. Acessado em 2020 (24 mar).
11. OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>. Acessado em 2020 (23 abr).
12. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv preprint*. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758.
13. Borba MGS, Val FA, Sampaio VS, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjuvant therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) Infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *MedRxiv preprint*. doi: 10.1101/2020.04.07.20056424.
14. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(3):185-8. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009.
15. 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. *J Crit Care*. 2020. pii: S0883-9441(20)30390-7. PMID: 32173110; doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
16. Dutch Center of Disease Control – CDC. COVID-19. Disponível em: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/covid-19>. Acessado em 2020 (23 abr).