

# Orientação dinâmica da OMS: Medicamentos para prevenção da COVID-19

ORIENTAÇÃO PROVISÓRIA  
2 DE MARÇO DE 2021

## OPAS



Organização  
Pan-Americana  
da Saúde



Organização  
Mundial da Saúde  
ESCRITÓRIO REGIONAL PARA AS  
Américas



# Sumário

1. Resumo: o que é esta orientação dinâmica? .....	3
2. Abreviaturas .....	5
3. Retrospectiva .....	5
3.1 O que desencadeou esta versão da orientação? .....	5
3.2 Quem fez esta orientação .....	5
3.3 Como usar esta orientação .....	6
4. Métodos: como esta orientação foi criada. ....	6
4.1 Considerações metodológicas especiais para recomendações sobre intervenções profiláticas. ....	8
5. Evidências mais recentes .....	9
6. A quem as recomendações se aplicam? .....	11
7. Recomendações para profilaxia .....	12
7.1 Hidroxicloroquina .....	12
8. Incertezas, evidências emergentes e pesquisas futuras .....	14
9. Autoria, contribuições, agradecimentos .....	15
Referências .....	18

## 1. Resumo: o que é esta orientação dinâmica?

**Pergunta clínica:** qual é o papel dos medicamentos na prevenção da COVID-19?

**Público-alvo:** o público-alvo são os médicos e os tomadores de decisão na área da saúde.

**Prática atual:** o uso atual de medicamentos para prevenção da COVID-19 é variável, refletindo uma incerteza em grande escala. Numerosos estudos clínicos randomizados de muitos medicamentos estão em andamento para orientar melhor a prática. Esta primeira versão de *Medicamentos para prevenção da COVID-19: Orientação dinâmica da OMS* contém novas informações e uma recomendação sobre a hidroxicloroquina. (1) Segue-se a publicação de seis estudos sintetizados em uma meta-análise dinâmica de rede (NMA).

**Recomendações:** o painel fez uma recomendação forte contra o uso de profilaxia com hidroxicloroquina para indivíduos que não tenham COVID-19 (evidência de alta certeza).

**Como foi criada esta orientação:** esta orientação dinâmica é uma inovação da Organização Mundial da Saúde (OMS), impulsionada pela necessidade urgente de colaboração global para fornecer orientações sobre a COVID-19 confiáveis e em evolução, orientando políticas e práticas em todo o mundo. A OMS fez parceria com a organização sem fins lucrativos Magic Evidence Ecosystem Foundation \*(MAGIC) para apoio metodológico e desenvolvimento e disseminação de orientações dinâmicas para medicamentos para prevenção e tratamento da COVID-19. Estas orientações também são publicadas no BMJ (2), apoiadas por duas análises sistemáticas dinâmicas com análise em rede que orientam as recomendações. (3,4) Um Grupo de Desenvolvimento de Orientações (GDG) internacional, composto por especialistas em conteúdo, médicos, pacientes, um especialista em ética e metodologistas, produziu recomendações, seguindo os padrões para desenvolvimento de orientações confiáveis usando a abordagem da Classificação de recomendações, avaliação, desenvolvimento e análises (GRADE). Nenhum conflito de interesse foi identificado para qualquer membro do painel ou outros contribuidores no processo de desenvolvimento das orientações.

**Evidências mais recentes:** a recomendação sobre a hidroxicloroquina foi orientada por resultados de uma análise sistemática e NMA que reuniram dados de seis estudos com 6.059 participantes que não tinham COVID-19 e receberam hidroxicloroquina. (3) Três estudos envolveram participantes com exposição conhecida à infecção.

O resumo de evidências GRADE resultante sugeriu que a hidroxicloroquina tem um pequeno ou nenhum efeito sobre a mortalidade (razão de probabilidade 0,70; IC de 95% 0,24-1,99; estimativa de efeito absoluto de 1 morte a menos por 1.000, IC de 95% de 2 mortes a menos - 3 mortes a mais por 1.000 indivíduos; evidência de alta certeza) e nas hospitalizações (razão de probabilidade 0,87; IC 95% 0,42-1,77; estimativa de efeito absoluto 1 a menos por 1.000, IC 95% 3 hospitalizações a menos - 4 hospitalizações a mais por 1.000 indivíduos; evidência de alta certeza). A hidroxicloroquina provavelmente tem um efeito pequeno ou nenhum efeito na infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório (razão de probabilidade 1,03; IC 95% 0,71-1,47; efeito absoluto estimado 2 a mais por 1.000; IC 95% 18 a menos - 28 a mais infecções por 1.000 indivíduos; evidência de certeza moderada). Em contraste, a hidroxicloroquina provavelmente aumenta os eventos adversos que levam à sua interrupção (razão de probabilidade 2,34; IC 95% 0,93-6,08; estimativa de efeito absoluto 19 a mais por 1.000, IC 95% 1 a menos - 70 a mais eventos adversos por 1.000 indivíduos; evidência de certeza moderada).

Não houve indicação de um efeito de subgrupo confiável com base na exposição conhecida a uma pessoa com infecção por SARS-CoV-2 ou esquema de dosagem de hidroxicloroquina (taxas de eventos extremamente baixas impediram a investigação dos efeitos de subgrupo para mortalidade).

**Entender as recomendações:** ao passar da evidência para a recomendação forte contra o uso da hidroxicloroquina na prevenção da COVID-19, o painel enfatizou a evidência que sugere não haver nenhum efeito ou este ser pequeno em relação à mortalidade e hospitalização, juntamente com um provável aumento do risco de efeitos adversos. À luz dessa evidência, o painel não previu uma variabilidade importante no tocante aos valores e preferências dos pacientes. Além disso, o painel considerou que fatores contextuais como recursos, viabilidade, aceitabilidade e equidade provavelmente não alterariam a recomendação para os países e os sistemas de saúde. O painel reconheceu que uma recomendação forte contra o uso da hidroxicloroquina na prevenção da COVID-19 indica que essa área não é mais uma prioridade de pesquisa e que os recursos devem ser orientados para avaliar outras intervenções profiláticas mais promissoras.

## Quadro de informações

Esta primeira versão de *Medicamentos para prevenção da COVID-19: Orientação dinâmica da OMS* faz uma recomendação forte contra o uso de hidroxicloroquina.

A orientação foi iniciada após a publicação de seis estudos. Veja acima um resumo das orientações.

Esta é uma orientação dinâmica, portanto, a recomendação aqui incluída será atualizada e novas recomendações serão adicionadas sobre outras intervenções profiláticas para a COVID-19. A orientação é, portanto, escrita, divulgada e atualizada em um formato e estrutura que têm o objetivo de tornar fácil o seu uso, ao mesmo tempo em que acomoda evidências e recomendações atualizadas dinamicamente, concentrando-se no que há de novo e mantendo as recomendações existentes na orientação.

Acesse o site da OMS para obter a versão mais recente da orientação (1), também disponível no BMJ como Recomendações rápidas, (2) apoiadas pela NMA dinâmica sobre profilaxia da COVID-19, uma importante fonte de evidências para as orientações. (3)

Esta orientação está relacionada a duas outras orientações dinâmicas da OMS para COVID-19:

- A *Terapêutica e COVID-19: orientação dinâmica*, publicada em 17 de dezembro de 2020, que inclui recomendações sobre medicamentos para pacientes com COVID-19 suspeita ou comprovada. (5)
- A orientação *Manejo clínico da COVID-19: orientação dinâmica*, publicada em 25 de janeiro de 2021 e também disponível no MAGICcap, inclui recomendações sobre uma ampla lista de tópicos relacionados ao manejo clínico não farmacológico da COVID-19. (6)

## 2. Abreviaturas

IC	intervalo de confiança
COVID-19	doença causada pelo coronavírus 2019
GDG	grupo de desenvolvimento de orientações
GRADE	Classificação de recomendações, avaliação, desenvolvimento e análises
MAGIC	Magic Evidence Ecosystem Foundation
NMA	meta-análise em rede
PICO	população, intervenção, comparador, desfecho
ECR	estudo clínico randomizado
OMS	Organização Mundial da Saúde

## 3. Retrospectiva

Em 16 de fevereiro de 2021, mais de 108 milhões de pessoas em todo o mundo foram diagnosticadas com COVID-19, de acordo com o painel da OMS. (7) A pandemia já ceifou mais de 2,3 milhões de vidas e muitas áreas do mundo estão vivenciando um ressurgimento de casos.

Esta orientação dinâmica responde às evidências emergentes a partir de estudos clínicos randomizados (ECRs) sobre intervenções profiláticas para a COVID-19. Essas intervenções visam prevenir o desenvolvimento da doença em quem está livre dela. As intervenções podem ter como alvo populações inteiras, aquelas com maior risco de se infectarem com o SARS-CoV-2 devido a trabalho, circunstâncias sociais ou uma exposição específica, ou visar aqueles com maior risco de morte e de desfechos ruins.

Há 2.610 estudos registrados ou em andamento que investigam várias intervenções para COVID-19 (ver Seção 8). (8) Esse panorama de evidências em rápida evolução exige interpretação confiável e rápidas orientações de prática clínica para informação de médicos, pacientes, governos, ministérios e administradores de saúde.

### 3.1 O que desencadeou esta versão da orientação?

Esta primeira versão de *Medicamentos para prevenção da COVID-19: Orientação dinâmica da OMS* aborda o uso de hidroxicloroquina para prevenção da COVID-19. Segue-se a publicação de uma análise sistemática e NMA que reuniu dados de seis estudos com 6.059 participantes que não tinham COVID-19 e receberam hidroxicloroquina. (3, 9-14) Três estudos envolveram participantes que tiveram uma exposição conhecida a uma pessoa com infecção por SARS-CoV-2.

Em resposta à divulgação dos dados de estudos, o GDG da OMS desenvolveu recomendações sobre a hidroxicloroquina, um agente anti-inflamatório que atua por meio do bloqueio dos receptores Toll-like, reduzindo a ativação das células dendríticas. É usada para tratar a artrite reumatoide e o lúpus eritematoso sistêmico. Tem um efeito antiviral contra muitos vírus *in vitro*, inclusive o SARS-CoV-2, mas não foi demonstrado um efeito antiviral clinicamente útil para nenhuma infecção viral.

### 3.2 Quem fez esta orientação

Conforme detalhado na Seção 4, a OMS convocou um GDG permanente com 27 especialistas em conteúdo clínico, 4 pacientes-parceiros e 1 especialista em ética, chefiado por um encarregado clínico (o Dr. Michael Jacobs) e um encarregado de métodos (o Dr. Francois Lamontagne). A OMS selecionou os membros do GDG de modo a garantir uma representação geográfica global, equilíbrio de gênero e especialização técnica e clínica apropriada. Nenhum membro do painel teve conflito de interesses.

A MAGIC Evidence Ecosystem Foundation (MAGIC) forneceu especialistas metodológicos com conhecimento de alto nível em padrões e métodos para análises sistemáticas e desenvolvimento de orientações, incluindo o GRADE; além disso, a MAGIC ofereceu inovações em processos (BMJ Rapid Recommendations) e plataformas (MAGICapp) para o desenvolvimento de orientações dinâmicas em formatos de fácil utilização pelo usuário. Os especialistas metodológicos não foram envolvidos na formulação das recomendações.

### 3.3 Como usar esta orientação

Esta é uma orientação dinâmica da OMS. As recomendações serão atualizadas e novas recomendações serão adicionadas sobre outras intervenções profiláticas para COVID-19.

A orientação é redigida, divulgada e atualizada no MAGICapp, com formato e estrutura que objetivam torná-la amigável e de fácil navegação. (15) Acomoda a atualização dinâmica de evidências e recomendações que podem enfatizar o que há de novo, mantendo as recomendações existentes, conforme apropriado, dentro da orientação. A Seção 4 descreve os principais aspectos metodológicos do processo das orientações dinâmicas, incluindo considerações especiais relevantes para a área especial de avaliação científica de intervenções profiláticas.

A orientação está disponível aqui no MAGICapp em formatos online, multicamadas e via:

- Site da OMS em formato PDF (1)
- Aplicativo WHO Academy (via AppStore e [Google Play](#))
- [BMJ Rapid Recommendations](#) with infographics (2)

O objetivo dos formatos online do MAGICapp e de outras ferramentas, como os infográficos, é facilitar a navegação e fazer uso da orientação na tarefa prática clínica. Os formatos online de várias camadas são projetados para permitir que os usuários finais primeiro encontrem as recomendações e depois se aprofundem para encontrar evidências de apoio e outras informações pertinentes à aplicação das recomendações na prática, incluindo ferramentas para tomada de decisão compartilhada ([auxílios para tomada de decisão em encontros clínicos](#)). (15)

## 4. Métodos: como esta orientação foi criada

A *Medicamentos para prevenção da COVID-19: Orientação dinâmica da OMS* foi desenvolvida de acordo com padrões e métodos para orientações confiáveis, valendo-se de um processo inovador para obter eficiência na atualização dinâmica das recomendações. (1) Os métodos estão alinhados com o [Manual para desenvolvimento de orientações](#), da OMS, e de acordo com um protocolo pré-aprovado (proposta de planejamento) pelo Comitê de Revisão de Orientações da OMS. (16)

### Orientações relacionadas

Esta orientação está relacionada com a [Terapêutica e COVID-19: orientação dinâmica](#), publicada em 17 de dezembro de 2020, que inclui recomendações sobre medicamentos para pacientes com COVID-19 suspeita ou comprovada. (5, 17)

A [Manejo clínico da COVID-19: orientação dinâmica](#), publicada em 25 de janeiro de 2021 e também disponível no MAGICcap, inclui recomendações sobre uma ampla lista de tópicos relacionados ao manejo clínico não farmacológico da COVID-19. (6)

### Momento oportuno

Esta orientação visa ser confiável e dinâmica; ela será atualizada dinamicamente e distribuída globalmente assim que novas evidências justifiquem uma mudança nas recomendações para intervenções profiláticas para a COVID-19. O objetivo é estabelecer a partir dos estudos um cronograma ambicioso que acione o processo de desenvolvimento de orientações até a publicação da OMS, no prazo de um mês, mantendo padrões confiáveis para orientações ([Manual para desenvolvimento de orientações da OMS](#)). (16, 18)

### Abordagem passo a passo

Aqui, delineamos a abordagem gradual que adotamos para melhorar a eficiência e o momento adequado de orientações dinâmicas e confiáveis no desenvolvimento e divulgação das recomendações. Para isso, vários processos ocorreram simultaneamente.

### *Etapa 1: Monitoramento e mapeamento de evidências e ativação da síntese de evidências*

O monitoramento diário abrangente de todos os ECRs emergentes ocorre de modo contínuo, dentro do contexto de análise sistemática e NMA dinâmicas, usando especialistas em informação experientes, que examinam todas as fontes de dados relevantes sobre novos ECRs que abordem intervenções para a prevenção da COVID-19. Assim que se identificam evidências que mudam a prática, ou quando há um aumento do interesse internacional, o Comitê Diretor de Terapêutica da OMS aciona o processo de desenvolvimento de orientações. Com o Comitê de Colaboração de Apoio a Orientações (ver Seção 9), são iniciados o desenvolvimento do PICO e a elaboração de resumos de evidências que abordam a intervenção de interesse.

O desencadeante para produção ou atualização de recomendações específicas se baseia no seguinte:

- probabilidade de mudança na prática;
- dados de ECR suficientes sobre terapêutica para orientar a análise sistemática dinâmica de uma síntese de evidências de alta qualidade;
- relevância para um público global.

### *Etapa 2: Convocação do GDG*

O painel de especialistas pré-selecionados (ver Seção 9) se reuniu em duas ocasiões. A primeira reunião, realizada em 14 de janeiro de 2021, enfocou o desenvolvimento de perguntas clínicas em formato PICO, a priorização de desfechos importantes para o paciente e as análises de subgrupo propostas. A segunda reunião, realizada em 21 de janeiro de 2021, visou esclarecer os conceitos metodológicos relevantes das orientações para intervenções profiláticas antes de analisar o resumo das evidências da NMA dinâmica e criar uma recomendação para a hidroxicloroquina. Nenhum conflito de interesse foi identificado para qualquer membro do painel de acordo com os padrões da OMS, e as biografias individuais estão disponíveis no site da OMS ([link da internet](#)).

### *Etapa 3: Síntese de evidências*

Seguindo uma solicitação do Comitê Diretor de Terapêutica da OMS e coordenada pelo Comitê de Colaboração de Apoio à Orientação, a equipe de análise sistemática dinâmica conduziu uma análise sistemática independente e NMA para avaliar as intervenções profiláticas para COVID-19. A equipe de análise sistemática é multidisciplinar e composta por especialistas em análise sistemática, especialistas clínicos, epidemiologistas clínicos e bioestatísticos. Os membros da equipe têm experiência na metodologia GRADE e na classificação da certeza das evidências, especificamente em NMAs. A equipe de NMA foi informada das deliberações da reunião inicial do GDG para orientar a NMA, focando especificamente nos desfechos e subgrupos priorizados pelo painel de debates.

### *Etapa 4: Recomendações finais*

A abordagem GRADE forneceu a estrutura para estabelecer a certeza das evidências e gerar a direção e a força das recomendações. (19, 20) Os procedimentos de votação foram estabelecidos no início, caso não houvesse consenso, mas esses procedimentos não foram necessários para esta recomendação, que teve consenso entre os integrantes do painel de debates. Uma maioria simples forneceria a direção da recomendação, sendo necessária uma porcentagem de 80% para se fazer uma recomendação forte.

Os seguintes fatores-chave foram usados para formular recomendações transparentes e confiáveis:

- benefícios e danos absolutos para todos os desfechos importantes para o paciente por meio de resumos de evidências estruturados (por exemplo, resumo GRADE da tabela de achados); (21)
- qualidade/certeza das evidências; (19, 22)
- valores e preferências dos pacientes; (23)
- recursos e outras considerações (incluindo considerações de viabilidade, aplicabilidade, equidade); (23)
- para cada desfecho, estimativas de efeito e intervalos de confiança, com uma medida de certeza da evidência, foram apresentados no resumo das tabelas de achados;
- as recomendações foram classificadas como condicionais ou fortes, conforme definido pela GRADE (caso os membros do painel discordem no tocante à avaliação da evidência ou à força das recomendações, a votação ocorre de acordo com os métodos estabelecidos).

### *Etapa 5: Revisão externa e interna*

A orientação da OMS foi então examinada por revisores externos pré-especificados (ver Seção 9) e depois aprovada pelo Comitê de Revisão de Diretrizes da OMS.

## 4.1 Considerações metodológicas especiais para recomendações sobre intervenções profiláticas

### Implicações de taxas de eventos muito baixas

As intervenções profiláticas são administradas para prevenção da ocorrência de uma doença entre os indivíduos que ainda não estão doentes. Uma minoria desenvolverá a doença e, dentre esta, uma minoria desenvolverá complicações decorrentes da doença. Conseqüentemente, o número de eventos criticamente importantes (por exemplo, morte) em estudos que avaliam intervenções profiláticas é geralmente muito baixo. Por essa razão, os pesquisadores podem decidir medir a efetividade das intervenções profiláticas mensurando seu impacto nos desfechos que são mais comuns, embora menos criticamente importantes para os pacientes, como o desenvolvimento da doença. Nesses casos, um desfecho mais prático é escolhido porque é considerado um substituto para um desfecho criticamente importante. Por exemplo, se um estudo produziu evidências que sugerem que uma intervenção reduz o risco de desenvolvimento da COVID-19, é plausível que a mesma intervenção também reduziria o risco de morte por COVID-19. No entanto, nisso há menos certeza do que se o estudo tivesse medido diretamente a mortalidade, justificando o rebaixamento por indiretividade.

### Qual foi a classificação do painel de orientações referente à certeza da evidência?

Ao classificar a certeza da evidência para um desfecho individual com GRADE, o painel avalia o quanto temos certeza de que o verdadeiro efeito está dentro de uma faixa específica ou em um dos lados de um limite. Se não houver preocupações sérias sobre o risco de viés, inconsistência, indiretividade ou viés de publicação, o intervalo de confiança representará uma estimativa razoável de uma faixa de certeza, ou seja, a faixa de efeitos razoavelmente verossímeis da intervenção. Os painéis e os usuários de orientações podem considerar que a mesma faixa de tratamento plausível (por exemplo, IC de 95% de 5 eventos a menos a 5 eventos a mais por 1.000) é altamente precisa se o foco do painel for excluir um grande efeito do tratamento correspondente, digamos, uma redução de 20 ou mais eventos por 1.000 indivíduos, mas não precisa o suficiente para excluir qualquer efeito. O foco do painel depende do que o público considera mais útil. Se o foco for o de averiguar se há algum efeito (ou seja, um efeito não nulo), as orientações podem ser minimamente contextualizadas; no entanto, se o foco estiver na magnitude do efeito (ou seja, trivial, pequeno, moderado ou grande), então a abordagem do painel deve ser contextualizada (veja a seguir).

### Contextualização nestas orientações

Dadas as baixas taxas de eventos em estudos que avaliam intervenções profiláticas (discutidas anteriormente), muitos indivíduos saudáveis teriam que tomar um medicamento profilático e, portanto, se expor a riscos e outras desvantagens para evitar a ocorrência de um evento. Conseqüentemente, o painel optou por uma abordagem parcialmente contextualizada em que a certeza será avaliada por uma magnitude de efeito (por exemplo, efeito trivial, pequeno, moderado ou grande). Aqui, o painel é responsável por equilibrar a magnitude de um efeito plausível que justifique a aplicação de intervenções profiláticas à luz das desvantagens associadas à opção de tratar muitos indivíduos saudáveis.

### Comparações de subgrupos no tocante a evidências referentes a intervenções profiláticas

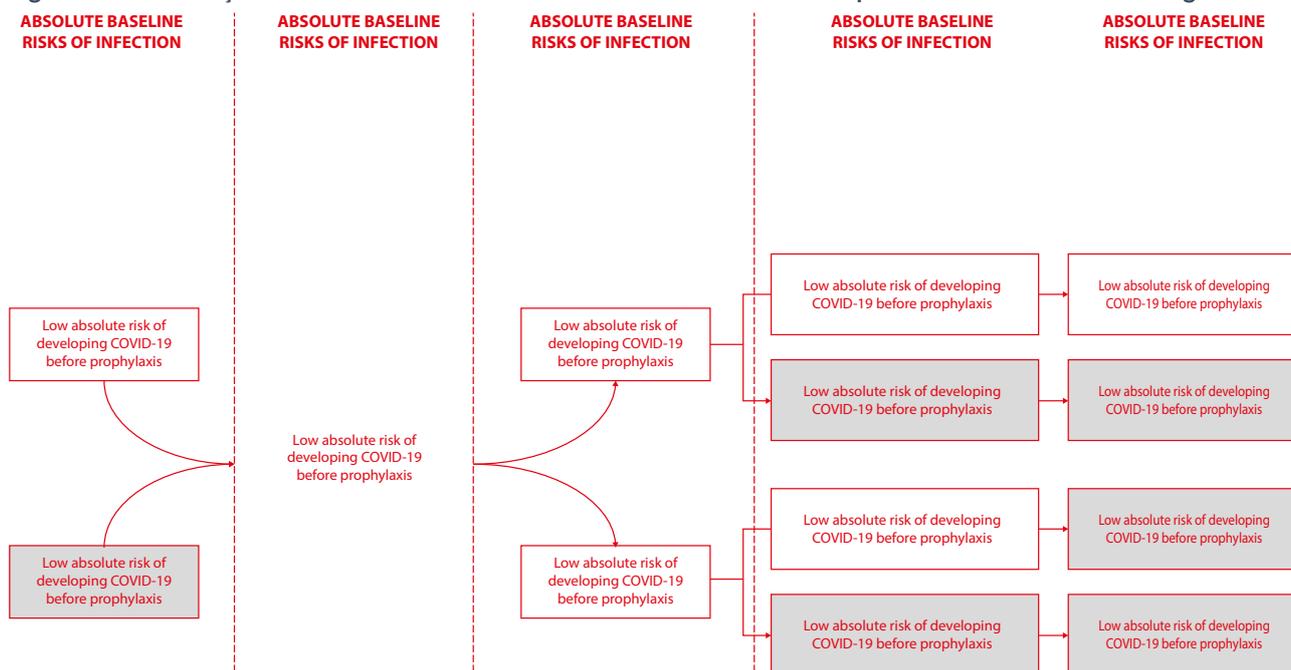
Ao avaliar o efeito de uma intervenção, os painéis de orientações examinam seus efeitos absolutos em desfechos criticamente importantes, que são calculados multiplicando uma razão de risco pelo risco basal de uma população. Ao verificar se existem efeitos de subgrupo, os painéis de orientações podem primeiro procurar diferenças nos efeitos relativos entre os subgrupos. Uma intervenção que aumenta o risco de um evento em um subgrupo, mas reduz o risco em outro subgrupo, é um exemplo de efeito de subgrupo relativo. Ao avaliar a credibilidade dos efeitos de subgrupo, o painel da OMS aplicou critérios pré-especificados. (24) Para as orientações sobre intervenções profiláticas, o painel optou por realizar sistematicamente duas análises de subgrupos padrão em busca de possíveis diferenças nos efeitos relativos. Para o desfecho da infecção confirmada por laboratório, o painel examinou se o efeito das intervenções profiláticas variava em função de uma exposição conhecida a uma pessoa com infecção por SARS-CoV-2 (em oposição a nenhuma exposição conhecida). Também foi analisado se há variação dos efeitos sobre os eventos adversos que levam à interrupção do medicamento em função da dose. Análises adicionais de subgrupos em busca de diferenças nos efeitos correlatos podem ser solicitadas a priori pelo painel nas atualizações desta orientação dinâmica, para outras intervenções profiláticas.

Quer existam ou não diferenças nos efeitos relativos, o efeito de uma intervenção benéfica pode variar consideravelmente em termos absolutos entre os subgrupos. Isso é particularmente verdadeiro no caso de intervenções profiláticas, uma vez que seu impacto em desfechos criticamente importantes depende do risco individual de desenvolver a doença e de um desfecho criticamente importante em caso de doença.

Presumindo que não haja diferença nos efeitos relativos, essa abordagem envolve modelar o risco absoluto de infecção confirmada por laboratório em pelo menos duas populações com diferentes riscos basais de desenvolvimento de

COVID-19 e, então, em cada estrato, modelar o risco de vivenciar um desfecho criticamente importante em pelo menos duas populações com riscos diferentes de ter esse desfecho específico. A Figura 1 ilustra como essa modelagem pode resultar em diferentes riscos absolutos de vivenciar um desfecho criticamente importante após a profilaxia.

Figura 1. Determinação de vários riscos absolutos de desfechos criticamente importantes com base na modelagem



Observação: O asterisco (\*) na coluna final se refere à multiplicação.

## 5. Evidências mais recentes

Esta seção descreve quais informações o painel do GDG solicitou e usou ao fazer sua recomendação para a profilaxia com hidróxicloroquina.

### Benefícios e danos

O painel do GDG solicitou uma atualização da NMA dinâmica dos ECRs de intervenções profiláticas para COVID-19.

Os membros do GDG priorizaram os desfechos [classificação de 1 (não importante) a 9 (crítico)], levando em conta a perspectiva do paciente (Tabela 1). As perguntas do painel foram estruturadas usando o formato PICO (ver perfil de evidência nas recomendações).

Tabela 1. Classificação do desfecho pelo painel a partir do ponto de vista do paciente

Desfecho	Min.	Max.	Mediana	Média	DP
Óbito	3	9	9	8,4	1,55
Infecção (confirmada em laboratório)	2	9	7	6,74	1,84
Infecção (suspeita ou provável, ou confirmada por laboratório)	1	9	6	5,95	2,14
Hospitalização	5	9	7,5	7,35	1,11
Efeitos adversos que levam à interrupção	2	9	7	6,75	1,56
Tempo até resolução ou melhora clínica	3	9	5	5	1,73

DP= desvio padrão.

Observação: 1: não importante, 9: criticamente importante.

Para a hidroxicloroquina, o resumo das evidências se baseou em seis estudos e 6.059 participantes para os quais a NMA forneceu estimativas relativas de efeito para desfechos importantes para o paciente (9-14) (Tabela 2). Três estudos envolveram participantes que tinham uma exposição conhecida a uma pessoa com infecção por SARS-CoV-2 e três outros participantes inscritos sem uma exposição conhecida.

**Tabela 2. Resumo das características dos estudos que orientam a recomendação sobre a hidroxicloroquina (estudos = 6, total de pacientes = 6.059)**

<b>Regiões geográficas</b>	América do Norte	4 estudos, 3.265 participantes
	Europa	2 estudos, 2.794 participantes
	Ásia	0 estudos, 0 pacientes
	Oriente Médio	
	América do Sul	
	Australásia	
<b>Exposição ao vírus</b>	Exposição conhecida	3 estudos, 4.175 participantes
	Sem exposição conhecida	3 estudos, 1.884 participantes
<b>Idade</b>	Idade média (faixa de médias)	43,6 (33-48,7)
<b>Sexo</b>	% Média de homens (faixa de médias)	37,2 (26,8-48,8)
<b>Dose no dia 1</b>	Dose média no dia 1 em mg (faixa de médias)	706,6 (400-1.400)
<b>Dose cumulativa total</b>	Dose cumulativa mediana em mg (faixa de dose cumulativa)	5.200 (3.200-33.600)
<b>Duração da terapia</b>	Número médio de dias (faixa)	35 (5-172)
<b>Tipo de risco</b>	Contato próximo	3 estudos, 4.175 participantes
	Profissionais de saúde (considerados sem uma exposição conhecida)	3 estudos, 1.884 participantes
<b>Número de participantes</b>	Mediana, faixa	825 (132-2.525)

#### **Análises de subgrupos**

O GDG solicitou análises de subgrupos com base na exposição conhecida vs. desconhecida a uma pessoa com infecção por SARS-CoV-2 e no esquema de dosagem da hidroxicloroquina.

O painel discutiu a relevância de buscar possíveis efeitos de subgrupo para todos os desfechos, mas reconheceu que essas análises não seriam possíveis para mortalidade, dado o número extremamente baixo de mortes em estudos que avaliam intervenções profiláticas.

As análises de subgrupos aos pares foram realizadas usando uma análise Bayesiana que incorporou meta-regressão usando o estudo como um efeito aleatório. O painel usou uma estrutura pré-especificada que incorpora a ferramenta ICEMAN para avaliar a credibilidade dos achados de subgrupos. (24) Com resumos de evidências que mostram certeza moderada a alta de nenhum benefício importante para a hidroxicloroquina em qualquer subgrupo em qualquer desfecho, o painel decidiu não estratificar os pacientes com base em riscos basais diferentes para os desfechos importantes para o paciente.

#### **Estimativas de risco basal (prognóstico de pacientes com COVID-19): para orientar estimativas absolutas de efeito**

Os riscos basais foram calculados a partir de dados dos grupos de controle de estudos incluídos na NMA, que também produziram a estimativa dos efeitos relativos das intervenções profiláticas. (3) Os resumos das evidências que orientaram a recomendação da orientação relataram os efeitos absolutos previstos da hidroxicloroquina em comparação com o tratamento usual em todos os desfechos importantes para o paciente, com juízos explícitos de certeza nas evidências para cada desfecho. Para mortalidade, a taxa de eventos de todos os participantes randomizados para tratamento padrão ou placebo foi usada para calcular o risco basal. Para todos os outros desfechos, foi usada a taxa de eventos mediana nos grupos de tratamento padrão ou placebo, com cada estudo ponderado igualmente.

#### **Valores e preferências**

Não havia dados publicados suficientes para fornecer ao painel uma análise sistemática informativa de estudos que descrevem as experiências ou valores e preferências dos indivíduos nas decisões de tratamento para intervenções

profiláticas para COVID-19. Os membros do painel, portanto, confiaram em seu próprio julgamento sobre o que indivíduos bem-informados valorizariam depois de ponderar cuidadosamente os benefícios, danos e cargas das intervenções profiláticas e suas preferências subsequentes. O painel incluiu quatro representantes-pacientes que tiveram experiência pessoal com a COVID-19.

O painel concordou que os seguintes valores e preferências seriam representativos daqueles de pacientes bem-informados típicos:

- A mortalidade seria o desfecho mais importante para os indivíduos, seguido pela necessidade de hospitalização, COVID-19 confirmada por laboratório e efeitos adversos que levam à interrupção do medicamento.
- A maioria dos indivíduos relutaria em usar um medicamento para o qual as evidências deixam grande incerteza quanto aos efeitos sobre os desfechos listados acima, particularmente quando as evidências sugerem que os efeitos do tratamento, se existirem, são pequenos e a possibilidade de danos importantes permanece.

O painel reconheceu, entretanto, que os valores e preferências provavelmente variam. Haverá indivíduos inclinados a usar uma intervenção profilática quando um benefício importante não puder ser descartado, especialmente quando a condição subjacente for potencialmente fatal. Por outro lado, outros indivíduos terão um alto limiar de prováveis benefícios antes de optarem por tomar medicamentos profilaticamente.

Embora o painel tenha se concentrado na perspectiva de um paciente individual, os membros também consideraram uma perspectiva populacional em que viabilidade, aceitabilidade, equidade e custo são considerações importantes, particularmente quando muitos indivíduos saudáveis podem precisar ser tratados antes de se prevenir um desfecho.

## 6. A quem as recomendações se aplicam?

### Quadro de informações

Esta orientação *Medicamentos para prevenção da COVID-19: orientação dinâmica da OMS* se aplica a todos os indivíduos que não têm COVID-19.

No caso da hidroxicloroquina, o GDG concluiu que não havia justificativa para quaisquer recomendações específicas para indivíduos com exposição conhecida a uma pessoa com infecção por SARS-CoV-2, ou para diferentes doses de medicamentos.

## 7. Recomendações para profilaxia

### 7.1 Hidroxicloroquina

#### Recomendação contra

Novo

Recomendamos não administrar profilaxia com hidroxicloroquina a indivíduos que não tenham COVID-19 (recomendação forte, evidência de alta certeza).

*Observação: Esta recomendação se aplica a indivíduos com qualquer risco basal de desenvolver COVID-19 e com qualquer esquema de dosagem de hidroxicloroquina.*

#### Evidências para decisão

##### Benefícios e danos

Benefícios líquidos substanciais da alternativa recomendada

Usada profilaticamente, a hidroxicloroquina tem um efeito pequeno ou nenhum efeito sobre morte e hospitalização (alta certeza) e provavelmente tem um efeito pequeno ou nenhum efeito sobre a COVID-19 confirmada em laboratório (certeza moderada). Provavelmente aumenta o risco de efeitos adversos levando à interrupção do medicamento (certeza moderada).

Não houve efeito de subgrupo para exposição conhecida a uma pessoa com infecção por SARS-CoV-2 ou esquema de dose de hidroxicloroquina (taxas de eventos extremamente baixas impediram a investigação dos efeitos de subgrupo para mortalidade). O painel, portanto, presumiu haver efeitos relativos semelhantes entre os subgrupos.

##### Certeza da evidência

Alta

Para os principais desfechos de mortalidade e hospitalização, o painel teve grande certeza de que a hidroxicloroquina não teve nenhum efeito ou este foi pequeno. A certeza foi moderada para o desfecho da COVID-19 confirmada em laboratório devido ao sério risco de viés (falta de cegamento em um estudo), e também para efeitos adversos devido a imprecisão grave (nesse caso, o painel avaliou a certeza de que o efeito nulo poderia ser excluído).

##### Preferência e valores

Prevemos que poucos queiram a intervenção

Dadas as evidências, o painel inferiu que quase todos os indivíduos bem-informados recusariam a hidroxicloroquina.

##### Recursos e outras considerações

Questões negativas importantes

A hidroxicloroquina é relativamente barata e amplamente disponível, inclusive em locais de baixa renda. Embora o custo possa ser baixo por paciente, o custo geral da aplicação de uma intervenção profilática em grande escala pode ser significativo.

Além disso, o painel levantou preocupações sobre o desvio de estoques de hidroxicloroquina de pacientes com outras doenças para as quais esse medicamento é indicado. (25)

#### Justificativa

Ao passar da evidência para a recomendação forte contra o uso da hidroxicloroquina na prevenção da COVID-19, o painel enfatizou a evidência que sugere não haver nenhum efeito ou este ser pequeno em relação à mortalidade e hospitalização, juntamente com um provável aumento do risco de efeitos adversos. À luz dessa evidência, o painel não previu uma variabilidade importante no tocante aos valores e preferências dos pacientes. Além disso, o painel considerou que fatores contextuais como recursos, viabilidade, aceitabilidade e equidade provavelmente não alterariam a recomendação para os países e os sistemas de saúde. O painel reconheceu que uma recomendação forte contra a hidroxicloroquina para

prevenção da COVID-19 indica que essa área não é mais uma prioridade de pesquisa e que os recursos dedicados à pesquisa clínica devem ser orientados para avaliar outras intervenções profiláticas mais promissoras.

### Análises de subgrupos

O painel não encontrou nenhuma evidência de um efeito de subgrupo em função de exposição conhecida à infecção ou por dose de hidroxicloroquina. Digno de nota, para estudos que envolveram participantes sem uma exposição conhecida à infecção, a dose semanal de hidroxicloroquina foi usada como a variável de interesse para explicar a profilaxia de longo prazo; para estudos que envolveram participantes após uma exposição conhecida à infecção, a dose cumulativa foi usada como a variável de interesse para refletir a profilaxia de curto prazo. Como nenhuma modificação de efeito de subgrupo foi encontrada, a recomendação forte é aplicável em todos os grupos de risco e esquemas de dosagem de hidroxicloroquina.

Os estudos incluíram participantes da América do Norte e do Sul e da Europa que tiveram uma exposição conhecida a uma pessoa com infecção por SARS-CoV-2 ou que foram considerados em risco devido à sua ocupação profissional (por exemplo, profissionais de saúde).

### Aplicabilidade

Em relação a populações especiais, nenhum dos ECRs incluídos envolveu crianças e, portanto, a aplicabilidade desta recomendação a crianças é atualmente incerta. No entanto, o painel não teve motivos para achar que as crianças responderiam de forma diferente à hidroxicloroquina profilática. Houve considerações semelhantes em relação às gestantes, sem dados que avaliassem diretamente essa população, mas sem nenhuma justificativa para sugerir que elas responderiam de forma diferente à de outros adultos.

A hidroxicloroquina atravessa a barreira placentária e há preocupações de que ela possa causar danos à retina em neonatos. Embora a hidroxicloroquina tenha sido usada em gestantes com doenças autoimunes sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico, as gestantes podem ter ainda mais razões do que outros indivíduos para relutar em usar a hidroxicloroquina para profilaxia da COVID-19.

### Incertezas

Ver Seção 8 para incertezas residuais. O painel considerou ser improvável que estudos futuros identifiquem um subgrupo de indivíduos com probabilidade de se beneficiar da profilaxia com hidroxicloroquina.

### Pergunta clínica/ PICO

**População:** Indivíduos que não têm COVID-19

**Intervenção:** Hidroxicloroquina

**Comparador:** Padrão de atendimento

Desfecho Tempo	Resultados e medições do estudo	Estimativas de efeito absoluto		Certeza da evidência (Qualidade da evidência)	Resumo em texto simples
		Tratamento padrão	Hidroxicloroquina		
<b>Mortalidade</b>	Razão de probabilidade 0,7 (IC 95% 0,24 - 1,99) Com base em dados de 4.849 pacientes em 4 estudos. (Controlados randomizados)	<b>3</b> por 1.000	<b>2</b> por 1.000	<b>Alta</b>	A hidroxicloroquina tem um efeito pequeno ou nenhum efeito sobre a mortalidade
		Diferença: <b>1 a menos</b> por 1.000 (IC 95% 2 a menos - 3 a mais)			

<b>Hospitalização</b>	Razão de probabilidade 0,87 (IC 95% 0,42 - 1,77) Com base em dados de 5.659 pacientes em 5 estudos. (Controlados randomizados)	<b>5</b> por 1.000	<b>4</b> por 1.000	<b>Alta</b>	A hidroxicloroquina tem um efeito pequeno ou nenhum efeito sobre a hospitalização
<b>Diagnóstico laboratorial confirmado de COVID-19</b>	Razão de probabilidade 1,03 (IC 95% 0,71 - 1,47) Com base em dados de 5.294 pacientes em 6 estudos.	<b>65</b> por 1.000	<b>67</b> por 1.000	<b>Moderada</b> Devido a grave risco de viés 1	A hidroxicloroquina provavelmente tem um efeito pequeno ou nenhum efeito no diagnóstico de COVID-19 confirmado em laboratório
<b>Eventos adversos que resultam na interrupção do medicamento</b>	Razão de probabilidade 2,34 (IC 95% 0,93 - 6,08) Com base em dados de 3.616 pacientes em 4 estudos.	<b>15</b> por 1.000	<b>34</b> por 1.000	<b>Moderada</b> Devido a imprecisão grave 2	A hidroxicloroquina provavelmente aumenta os eventos adversos que levam à interrupção de seu uso

## 8. Incertezas, evidências emergentes e pesquisas futuras

### Incertezas e oportunidades contínuas para pesquisas futuras

#### *Hidroxicloroquina*

O painel considerou que era improvável que novas pesquisas descobrissem um subgrupo de pacientes que se beneficiassem da profilaxia com hidroxicloroquina nos desfechos mais importantes (mortalidade, hospitalização, COVID-19 confirmada em laboratório), tendo em vista os desfechos consistentes nos estudos em relação a subgrupos e localização.

#### **Evidência emergente**

O volume sem precedentes de estudos planejados e em andamento para intervenções para COVID-19 (2.610 estudos clínicos randomizados em 18 de fevereiro de 2021) implica que mais evidências surgirão para orientar as políticas e a prática. Uma visão geral dos estudos registrados e em andamento sobre terapêutica e profilaxia da COVID-19 está disponível no [Infectious Diseases Data Observatory](#), por meio de sua análise sistemática dinâmica dos registros de estudos clínicos da COVID-19, do site da OMS e de outros repositórios, como a [COVID-NMA initiative](#). (8)

Com relação à profilaxia com hidroxicloroquina ou cloroquina, mais de 80 estudos que planejam envolver pelo menos 100.000 participantes estão registrados ou em andamento. (8) A evidência de alta certeza que surgiu em relação à falta de efeito da profilaxia com hidroxicloroquina sugere que os financiadores e pesquisadores devem reconsiderar o início ou a continuação desses estudos.

## 9. Autoria, contribuições, agradecimentos

A OMS gostaria de agradecer os esforços colaborativos de todos os envolvidos para tornar este processo rápido, eficiente, confiável e transparente, incluindo amplo apoio em espécie da Magic Evidence Ecosystem Foundation (MAGIC) e seu parceiro, o BMJ, para desenvolver e divulgar esta orientação dinâmica para a prevenção de COVID-19, com base em uma análise sistemática dinâmica e análise de rede de pesquisadores da Universidade McMaster, Canadá.

### Comitê Diretor de Terapêutica da OMS

O comitê inclui representantes de vários departamentos da OMS na sede e nas regiões e foi aprovado pelo Diretor da OMS do Departamento de Preparação do País e pelo Cientista Chefe da OMS. O Secretariado da OMS se reúne regularmente para discutir quando acionar atualizações de orientações com base nas atualizações das evidências da Equipe de Revisão Rápida da OMS e outras fontes de evidências e seleciona os membros do Grupo de Desenvolvimento de Orientações (GDG).

Janet V Diaz (Chefe, Equipe Clínica para COVID-19 Response, Programa de Emergências de Saúde, Genebra); John Appiah (Líder, gestão de casos, Escritório Regional da OMS para a África); Lisa Askie (Departamento de Garantia de Qualidade de Normas e Padrões); Silvia Bertagnolio (Divisão de Doenças Transmissíveis e Não Transmissíveis/Equipe Clínica para Resposta COVID-19); Nedret Emiroglu (Fortalecimento da Prontidão do País, Programa de Emergências de Saúde); John Grove (Departamento de Garantia de Qualidade de Normas e Padrões); Rok Ho Kim (Departamento de Garantia de Qualidade de Normas e Padrões); Chiori Kodama (Escritório Regional da OMS para o Mediterrâneo Oriental); Lorenzo Moja (Departamento de Normas e Políticas de Produtos para a Saúde); Olufemi Oladapo (Departamento de Saúde Sexual e Reprodutiva e Pesquisa); Dina Pfeifer (Escritório Regional da OMS para a Europa/Programa de Emergências de Saúde); Jacobus Preller (Equipe Clínica para Resposta COVID-19); Pryanka Relan (Departamento de Serviços Integrados de Saúde/Equipe Clínica para COVID-19 Response); Ludovic Reveiz (Departamento de evidências e inteligência para ação em saúde, Sistemas de gerenciamento de incidentes para COVID-19, Organização Pan-Americana da Saúde); Soumya Swaminathan (Escritório do Cientista Chefe); Wilson Were (Departamento de Saúde e Envelhecimento Materno, Neonatal, Infantil e Adolescente); Pushpa Wijesinghe (Líder, gestão de casos, Escritório Regional para o Sudeste Asiático). Líderes de projetos de apoio: Jacqueline Lee Endt (Unidade de Preparação para Cuidados de Saúde, Programa de Emergências de Saúde).

O Comitê Diretor de Terapêutica da OMS é totalmente responsável pelas decisões sobre a produção de orientações e a convocação do GDG.

Gostaríamos de agradecer ao Comitê de Colaboração de Apoio à Orientação, que providenciou a coordenação entre a OMS e a MAGIC para permitir o rápido desenvolvimento da orientação da OMS e sua divulgação: Thomas Agoritsas (MAGIC, Hospitais Universitários de Genebra); Janet Diaz (OMS); Fiona Godlee (BMJ); Gordon H Guyatt (Universidade McMaster, Canadá); Navjoyt Ladher (BMJ); Francois Lamontagne (Université de Sherbrooke, Canadá); Srinivas Murthy (Universidade de British Columbia, Canadá); Bram Rochweg (McMaster University, Canadá); Per Olav Vandvik (MAGIC, Universidade de Oslo, Noruega). Embora os membros deste grupo representem várias partes interessadas no processo de desenvolvimento e divulgação da orientação da OMS, as funções de cada parte interessada eram transparentes e foram mantidas independentes e, portanto, essas sessões costumavam compartilhar atualizações e melhorar a coordenação.

### Grupo de desenvolvimento de orientações (GDG)

Wagdy Amin (Ministério da Saúde e População, Egito); Frederique Bausch (Hospital Universitário de Genebra, Suíça); Erlina Burhan (Divisão de Infecção, Departamento de Pneumologia e Medicina Respiratória, Faculdade de Medicina, Universitas Indonésia); Maurizio Cecconi (Humanitas Research Hospital, Milão, Itália); Duncan Chanda (Centro de Doenças Infecciosas de Adultos, Hospital Universitário, Lusaka, Zâmbia); Vu Quoc Dat (Departamento de Doenças Infecciosas, Hanoi Medical University, Hanoi, Vietnã); Bin Du (Hospital da Faculdade de Medicina da União de Pequim, China); Heike Geduld (Medicina de Emergência, Stellenbosch University, África do Sul); Patrick Gee (membro do painel de pacientes, Estados Unidos da América); Nerina Harley (Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Austrália); Madiha Hashmi (Universidade Ziauddin, Karachi, Paquistão); Manai Hela (Serviço Médico de Emergência Tunis, Tunísia); Beverley Hunt (Guy's e St Thomas 'NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido); Sushil Kumar Kabra (Instituto de Ciências Médicas de toda a Índia, Nova Delhi, Índia); Seema Kanda (membro do painel de pacientes, Ontário, Canadá); Letícia Kawano-Dourado (Instituto de Pesquisa, Hospital do Coração, São Paulo, Brasil); Yae-Jean Kim (Escola de Medicina da Universidade Sungkyunkwan, Samsung Medical Center, Seul, República da Coreia); Niranjana Kisson (Departamento de Pediatria e Medicina de Emergência, Universidade de British Columbia, Vancouver, Canadá); Arthur Kwizera (Makerere College of Health Sciences, Kampala, Uganda); Leo Yee-Sin (Centro Nacional de Doenças Infecciosas, Cingapura); Imelda Mahaka (membro do painel de pacientes, Pangea Harare, Zimbábue); Greta Mino (Hospital Alcivar, Guayaquil, Equador); Emmanuel Nsutebu

(Sheikh Shakhbout Medical City, Abu Dhabi); Natalia Pshenichnaya (Instituto Central de Pesquisa de Epidemiologia de Rospotrebnadzor, Moscou, Federação Russa); Nida Qadir (Medicina Pulmonar e de Terapia Intensiva, Escola de Medicina David Geffen, Universidade da Califórnia, Los Angeles, Estados Unidos da América); Saniya Sabzwari (Aga Khan University, Karachi, Paquistão); Rohit Sarin (Instituto Nacional de Tuberculose e Doenças Respiratórias, Nova Delhi, Índia); Michael Sharland (St George's University, Londres, Reino Unido); Yinzhong Shen (Centro Clínico de Saúde Pública de Xangai, Universidade Fudan, Xangai, China); Shalini Sri Ranganathan (Universidade de Colombo, Sri Lanka); João Paulo Souza (Universidade de São Paulo, Brasil); Miriam Stegemann (Charite, Berlim, Alemanha); Sebastian Ugarte (Faculdade de Medicina, Universidad Andres Bello, Clínica Indisa, Santiago, Chile); Sridhar Venkatapuram (King's College London, Reino Unido); Dubula Vuyiseka (membro do painel de pacientes, University of Stellenbosch, África do Sul).

#### **Encarregado dos métodos:**

Francois Lamontagne (Université de Sherbrooke, Canadá).

#### **Encarregado clínico**

Michael Jacobs (Royal Free London NHS Foundation Trust, Reino Unido).

#### **Recursos humanos de métodos**

Arnav Agarwal (Universidade de Toronto, Canadá); Thomas Agoritsas; Romina Brignardello-Petersen (McMaster University, Canadá); Gordon H Guyatt (Universidade McMaster, Canadá); George Tomlinson (Departamento de Medicina, University Health Network, Toronto, Canadá); Per Olav Vandvik; Linan Zeng (Hospital da Segunda Universidade da China Ocidental, Universidade de Sichuan, Chengdu, China; Universidade McMaster, Canadá).

Nenhum conflito de interesse foi identificado para nenhum membro do painel. Para saber quem são os membros envolvidos na análise sistemática dinâmica, ver o próximo parágrafo. Para os membros do MAGIC, todos preencheram os formulários de conflito de interesses da OMS e também os formulários do BMJ para sua coautoria na orientação que aparece no BMJ. (2)

#### **Análise sistemática dinâmica/equipe NMA**

Arnav Agarwal; Thomas Agoritsas; Jessica J Bartoszko (McMaster University, Canadá); Romina Brignardello-Petersen; Derek K Chu (Universidade McMaster, Canadá); Rachel Couban (McMaster University, Canadá); Andrea Darzi (McMaster University, Canadá); Tahira Devji (McMaster University, Canadá); Bo Fang (Chongqing Medical University, Chongqing, China); Carmen Fang (William Osler Health Network, Toronto, Canadá); Signe Agnes Flottorp (Instituto de Saúde e Sociedade, Universidade de Oslo, Noruega); Farid Foroutan (McMaster University, Canadá); Long Ge (Escola de Saúde Pública, Universidade de Lanzhou, Gansu, China); Gordon H Guyatt; Mi Ah Han (Faculdade de Medicina, Universidade Chosun, Gwangju, República da Coreia); Diane Heels-Ansdell (McMaster University, Canadá); Kimia Honarmand (Departamento de Medicina, Western University, Londres, Canadá); Liangying Hou (Escola de Saúde Pública, Universidade de Lanzhou, Gansu, China); Xiaorong Hou (Universidade Médica de Chongqing, Chongqing, China); Quazi Ibrahim (McMaster University, Canadá); Ariel Izcovich (Serviço de Clínica Médica del Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina); Elena Kum (McMaster University, Canadá); Francois Lamontagne; Qin Liu (Escola de Saúde Pública e Gestão, Chongqing Medical University, Chongqing, China); Mark Loeb (McMaster University, Canadá); Maura Marcucci (McMaster University, Canadá); Shelley L McLeod (Schwartz/Reisman Emergency Medicine Institute, Sinai Health, Toronto, Canadá); Shahrzad Motaghi, (McMaster University, Canadá); Srinivas Murthy; Reem A Mustafa (McMaster University, Canadá); John D Neary (McMaster University, Canadá); Hector Pardo-Hernandez (Centro Cochrane Ibero-americano, Instituto de Pesquisa Biomédica Sant Pau [IIB Sant Pau], Barcelona, Espanha); Anila Qasim (McMaster University, Canadá); Gabriel Rada (Fundação Epistemonikos, Santiago, Chile); Irbaz Bin Riaz (Hematologia e Oncologia, Mayo Clinic Rochester, Rochester, Estados Unidos da América); Bram Rochweg, Behnam Sadeghirad (Universidade McMaster, Canadá); Nigar Sekercioglu (McMaster University, Canadá); Lulu Sheng (Escola de Saúde Pública e Gestão, Chongqing Medical University, Chongqing, China); Reed AC Siemieniuk (Universidade McMaster, Canadá); Ashwini Sreekanta (McMaster University, Canadá); Charlotte Switzer (McMaster University, Canadá); Britta Tendal (Escola de Saúde Pública e Medicina Preventiva, Monash University, Melbourne, Austrália); Lehana Thabane (McMaster University, Canadá); George Tomlinson; Tari Turner (Escola de Saúde Pública e Medicina Preventiva, Monash University, Melbourne, Austrália); Per Olav Vandvik; Robin WM Vernooij (Departamento de Nefrologia e Hipertensão, University Medical Center Utrecht, Holanda); Andrés Viteri-García (Fundação Epistemonikos, Santiago, Chile); Ying Wang (Universidade McMaster, Canadá); Liang Yao (Universidade McMaster, Canadá); Zhikang Ye (Universidade McMaster, Canadá); Dena Zeraatkar (McMaster University, Canadá).

Nenhum conflito de interesse foi identificado para nenhum membro, conforme relatado nos formulários de divulgação do ICMJE preenchidos para a submissão do manuscrito ao BMJ (na revisão por pares, publicada no MedRxiv). (3)

**Revisores externos**

Agradecimentos especiais são estendidos aos revisores externos por seus pontos de vista: Yaseen Arabi (Universidade Rei Saud Bin Abdulaziz de Ciências da Saúde, Arábia Saudita); Richard Kojan (Alliance for International Medical Action); Bhargavir Rao (Médicos Sem Fronteiras).

Nenhum conflito de interesse foi identificado para os revisores externos, com base nos formulários de declaração da OMS preenchidos.

**Infográfico**

Agradecimentos especiais ao BMJ por fornecer o infográfico para esta orientação.

**Financiamento**

Nenhum financiamento específico foi fornecido para esta orientação, sendo que a MAGIC forneceu contribuições *pro bono* e apoio à OMS no contexto da pandemia da COVID-19.

## Referências

1. WHO : A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339877/WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021.1-eng.pdf>. Acesso em 2 de março de 2021;
2. Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk RAC, et al. A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19 [Version 1]. BMJ 2021;372 n526. [Journal Website](#)
3. Bartoszko JJ, Siemieniuk R, Kum E, et al. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. medRxiv 2021.02.24.21250469 2021; [Journal](#)
4. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2020;370: m2980. [Pubmed Journal](#)
5. WHO : Therapeutics and COVID-19: living guideline. Disponível em <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>. Acesso em 18 de fevereiro de 2021. 2020;
6. WHO : COVID-19 Clinical management: living guidance. Disponível em <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>. Acesso em 18 de fevereiro de 2021.
7. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available at <https://covid19.who.int>. Acesso em 16 de fevereiro de 2021.
8. Maguire BJ, Guérin PJ : A living systematic review protocol for COVID-19 clinical trial registrations. Wellcome Open Res 2020;5: 60. [Pubmed Journal](#)
9. 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. [Pubmed Journal](#)
10. Barnabas RV, Brown ER, Bershteyn A, Stankiewicz Karita HC, Johnston C, Thorpe LE, et al. Hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis to prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection : a randomized trial. Ann Intern Med 2020;Dec 8: M20-6519. [Pubmed Journal](#)
11. 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. New Eng J Med 2020;383(6):517-525. [Pubmed Journal](#)
12. Grau-Pujol RV, Camprubí D, Marti-Soler H, et al. Pre-exposure prophylaxis with hydroxychloroquine for COVID-19: initial results of a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. Research Square 2021; Journal
13. 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. New Eng J Med 2021;384(5):417-427. [Pubmed Journal](#)
14. Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, Skipper CP, Pastick KA, Axelrod ML, et al. Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial. Clin Infect Dis 2020;Oct 17: ciaa1571. [Pubmed Journal](#)
15. Vandvik PO, Brandt L, Alonso-Coello P, Treweek S, Akl EA, Kristiansen A, et al. Creating clinical practice guidelines we can trust, use, and share: a new era is imminent. Chest 2013;144(2):381-389. [Pubmed Journal](#)
16. World Health Organization : Handbook for guideline development. (2008). Disponível em [https://www.who.int/publications/guidelines/handbook\\_2nd\\_ed.pdf?ua=1](https://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf?ua=1). Acesso em 18 de fevereiro de 2021.
17. Siemieniuk R, Rochweg B, Agoritsas T, Lamontagne F, Leo Y-S, Macdonald H, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020;370: m3379. [Pubmed Journal](#)

18. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P: Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* 2012;156(7):525-531. [Pubmed Journal](#)
19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;336(7650):924-926. [Pubmed Journal](#)
20. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ (Clinical research ed.)* 2008;336(7652):1049-1051. [Pubmed Journal](#)
21. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(4):383-394. [Pubmed Journal](#)
22. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology* 2011;64(4):401-406. [Pubmed Journal](#)
23. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology* 2013;66(7):726-735. [Pubmed Journal](#)
24. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al. Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2020;192(32):E901-E906. [Pubmed Journal](#)
25. Schreiber K, Sciascia S, Bruce IN, Giles I, Cuadrado MJ, Cohen H, et al. Hydroxychloroquine in patients with rheumatic diseases during the COVID-19 pandemic: a letter to clinicians. *Lancet Rheumatol* 2020;2(12):e735-e736. [Pubmed Journal](#)