

## ASSOCIAÇÃO HIDROXICLOROQUINA /CLOROQUINA E AZITROMICINA PARA COVID-19. Revisão sistemática rápida

*Esta revisão rápida (rapid review methodology) foi produzida por meio de uma ação colaborativa entre o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Associação Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV) em colaboração com o Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL) e a Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC).*

### Autores

- Cinara Stein – Pesquisadora, NATS-HMV
- Maicon Falavigna – Consultor técnico, NATS-HMV
- Miriam A Zago Marcolino – pesquisadora
- Cássia Garcia Moraes Pagano – Pesquisadora, HMV
- Débora Dalmas Gräf – Analista de dados epidemiológicos, HMV
- Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador, UATS-HAOC
- Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Lays Pires Marra – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora, UATS-HAOC
- Ângela Maria Bagattini – Pesquisadora, NATS-HSL
- Daniela Vianna Pachito - Pesquisadora, NATS-HSL
- Rachel Riera – Coordenadora, NATS-HSL
- Verônica Colpani – Pesquisadora, NATS-HMV

Citar como: Stein C, Falavigna M, Marcolino, MAZ, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, Oliveira Jr HA, Medeiros FC, Brito GV, Marra LP, Parreira PCL, Bagattini AM, Pachito DV, Riera R, Colpani V. Associação hidroxiclороquina/cloroquina e azitromicina para Covid-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/18/associacao-hidroxiclороquina-cloroquina-e-azitromicina-para-covid-19-revisao-sistemica-rapida/>. Acessado em [acrescentar dia, mês e ano].

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste documento.

Agradecimentos: Os autores agradecem as três instituições de origem por proporcionarem esta atividade colaborativa para fortalecimento do SUS, por meio do PROADI-SUS.

São Paulo, 02 de junho de 2020

## RESUMO

**Contexto:** Publicações recentes têm chamado a atenção para o possível benefício da associação hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina no tratamento de pacientes infectados pelo novo coronavírus emergente (SARS-CoV-2). **Objetivos:** Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da associação hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina para Covid-19. **Métodos:** Revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*) com buscas em 18 de maio de 2020. **Resultados:** Após o processo de seleção, foram identificados 13 estudos e 22 protocolos de estudos clínicos em andamento. O efeito documentado da associação hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina ainda é bastante incerto, especialmente para negatificação viral e mortalidade por todas as causas. Diversos estudos reportam incidência aumentada de prolongamento do intervalo QTc, alguns indicando a possibilidade de complicações cardíacas como arritmias, fibrilação atrial e paradas cardíacas. **Conclusão:** Até o momento, a eficácia e a segurança dessa associação para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas incertas. Sugere-se cautela no uso dessa associação fora do contexto de pesquisa clínica, pois pode haver um aumento do risco de complicações cardíacas.

Palavras-chave: Covid-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; azitromicina, hidroxicloroquina, cloroquina.

## CONTEXTO

Em dezembro de 2019, o surto da nova doença de coronavírus (COVID-19) na China se espalhou pelo mundo, tornando-se uma emergência de grande preocupação internacional. A infecção por SARS-CoV-2 causa doenças respiratórias graves semelhantes ao coronavírus da síndrome respiratória aguda grave <sup>1</sup>. O diagnóstico precoce, a quarentena e os tratamentos de suporte são essenciais para conter o vírus<sup>2</sup>. No entanto, as opções terapêuticas são limitadas. Com o número crescente de populações infectadas e o número crescente de mortes, a preocupação global é o desenvolvimento de terapêuticas.

A cloroquina e seu derivado hidroxicloroquina, usados há décadas no tratamento e prevenção da malária, além de doenças inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, têm recebido muita atenção como possíveis terapias <sup>3</sup>. A publicação de um estudo aberto, não randomizado de Gautret e colaboradores <sup>4</sup>, que envolveu tratamento com hidroxicloroquina combinado azitromicina (um antibiótico azalida com propriedades antivirais putativas<sup>5</sup>), mostrou uma negatização viral em todos os pacientes (n=6) que utilizaram essa combinação de tratamento. Embora este estudo apresente limitações metodológicas importantes, e que a evidência sugerida por ele para a combinação de hidroxicloroquina com azitromicina seja oriunda de um subgrupo pequeno de pacientes, a partir desta publicação outros estudos têm sido conduzidos com o objetivo de avaliar a efetividade e segurança do uso de hidroxicloroquina/cloroquina combinado à azitromicina no tratamento da COVID-19.

Considerando a disponibilidade deste medicamento no mercado e iniciativas de pesquisas sobre o tópico, a eficácia clínica e a segurança destes medicamentos precisam ser avaliadas para permitir recomendações sobre o seu uso no tratamento de pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Assim, o objetivo dessa revisão sistemática rápida foi avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da hidroxicloroquina/cloroquina associado à azitromicina no paciente com infecção pela Covid-19.

## JUSTIFICATIVA

Com base em resultados de estudos preliminares, autoridades de saúde de diversos países têm recomendado o uso da associação hidroxiclороquina/clороquina e azitromicina para o tratamento de Covid-19 com o objetivo de prevenir ou tratar a infecção respiratória aguda. Para informar cientificamente, e de modo imparcial, a tomada de decisão em saúde, foi desenvolvida uma revisão sistemática rápida (*rapid review methodology*) para mapear e avaliar criticamente as melhores evidências existentes sobre o uso de hidroxiclороquina/clороquina associado a azitromicina para Covid-19.

## OBJETIVOS

Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da associação hidroxiclороquina/clороquina e azitromicina no tratamento de pacientes com Covid-19.

## PERGUNTA ESTRUTURADA (acrônimo PICOS)

A associação hidroxiclороquina/clороquina e azitromicina é eficaz e segura no tratamento da Covid-19?

- P (população): Paciente com infecção pela Covid-19
- I (intervenção): associação hidroxiclороquina/clороquina e azitromicina
- C (comparadores): placebo, tratamento convencional ou outros tratamentos ativos, a mesma associação em diferentes doses ou esquemas de administração.
- O (*outcomes*, desfechos): mortalidade, hospitalização, complicações, qualidade de vida.
- S (*studies*, estudos): ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte e de caso controle, séries de caso.

## MÉTODOS

### Desenho e local

Esta foi uma revisão rápida desenvolvida pelo Núcleo de Avaliações de Tecnologias em Saúde do Hospital Moinhos de Vento (NATS-HMV) com colaboração da Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (UATS-HAOC) e no Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês (NATS-HSL).

### **Critérios para inclusão de estudos**

#### **(a) Tipos de participante**

Pacientes (adultos e crianças) com diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2.

#### **(b) Tipos de intervenção**

Hidroxicloroquina ou cloroquina, associada à azitromicina

#### **(c) Tipos de estudo**

Tendo em conta o número limitado de estudos que possa ter sido publicado até o momento e que o objetivo desta revisão é mapear o conhecimento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, seguindo a hierarquia das evidências e considerando a qualidade metodológica dos estudos primários identificados: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos coorte, estudos caso-controle, estudos de intervenção não-controlados (fase 1 ou 2), séries de casos (com no mínimo 10 pacientes incluídos).

### **Critérios para exclusão de estudos**

Estudos experimentais pré-clínicos e estudos em animais. Publicações em outros idiomas que não inglês, espanhol e português foram excluídos devido à insuficiência técnica.

### **Desfechos**

Foram considerados nesta revisão rápida quaisquer desfechos clínicos e laboratoriais conforme relatados pelos estudos incluídos, priorizando os seguintes:

#### Primários

- Mortalidade
- Alta hospitalar

#### Secundários

- Tempo de internação hospitalar (geral e em UTI)
- Evolução do quadro clínico (necessidade de ventilação mecânica, necessidade de internação em UTI)
- Eventos adversos

#### Terciários:

- Desfechos laboratoriais (redução de carga viral, níveis séricos de LDH, IL-6, CK e CKMB).

### Busca por estudos

#### *Busca eletrônica*

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados gerais:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Embase (via Elsevier);
- *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE, via PubMed).
- *World Health Organization (WHO) COVID-19 Global literature on coronavirus disease* (<https://search.bvsalud.org/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/>)

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases consideradas de literatura cinzenta:

- Opengrey (<https://opengrey.eu>)
- Medrxiv (<https://www.medrxiv.org/>)

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de registros de ensaios clínicos:

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)

As estratégias de busca elaboradas e utilizadas para cada base eletrônica de dados estão apresentadas no quadro do **Apêndice 1**. Não foram utilizadas restrições de data, idioma ou status (resumo ou texto completo) da publicação. As buscas foram atualizadas no dia 18 de maio de 2020. Histórico de datas de buscas estão apresentadas no quadro do **Apêndice 2**.

#### *Busca manual*

Foi realizada busca manual nas listas de referências dos estudos relevantes.

#### **Seleção dos estudos**

O processo de seleção dos estudos foi realizado por uma revisora. A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os estudos potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade.

#### **Avaliação crítica dos estudos incluídos**

A avaliação da qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como segue:

- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane <sup>6</sup>;
- Ensaio clínico não randomizado ou quasi-randomizado: ROBINS-I <sup>7</sup>;
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I <sup>7</sup>;
- Para os estudos clínicos fase 1 ou fase 2 sem grupo comparador direto seria utilizada a ferramenta da série de casos do Instituto Joanna Briggs <sup>8</sup>.

#### **Apresentação dos resultados**

Os resultados dos estudos incluídos foram apresentados narrativamente. Os dados dos desfechos avaliados pelos estudos incluídos foram relatados considerando as estimativas de

tamanho de efeito (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança e variância e (medidas de dispersão, intervalos de confiança e valores de p), quando disponíveis.

### Meta-análises

Foram conduzidas meta-análises de proporções para os desfechos de mortalidade por todas as causas, negatização viral e prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc)  $\geq 60$ ms ou ocorrência de QTc  $\geq 500$ ms, considerando apenas dados de pacientes que foram tratados com hidroxicloroquina + azitromicina em estudos observacionais.

As análises foram conduzidas utilizando o método inverso da variância com proporções ajustadas por transformação *log it* e seguiram o modelo de efeitos randômicos. A heterogeneidade estatística foi avaliada pelo teste de inconsistência ( $I^2$ ), sendo que valores acima de 25% e 50% foram considerados indicativos de moderada e alta heterogeneidade, respectivamente. Os resultados foram apresentados como percentual de pacientes que apresentou o evento com intervalo de confiança de 95% (IC95%), assim como com intervalo de predição de 95% (IP95%). Conforme descrito por Migliavaca et al. 2020<sup>9</sup>, o uso de intervalos de predição é uma forma mais conservadora de incorporar incerteza em análises nas quais heterogeneidade verdadeira é esperada. Todas as análises foram conduzidas no software estatístico R (versão 3.6.1), utilizando o pacote estatístico 'meta'<sup>10</sup>.

### Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

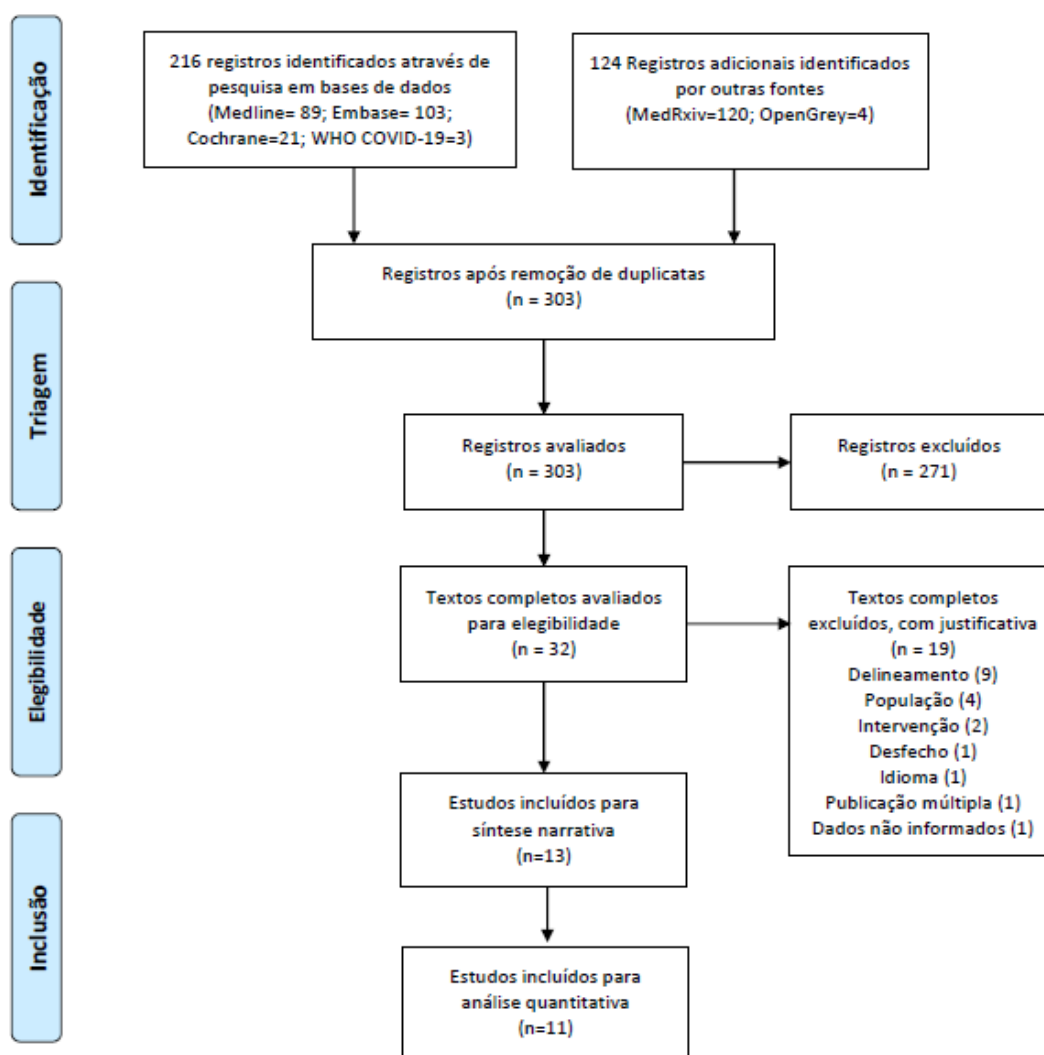
Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida foi utilizada a abordagem GRADE<sup>11</sup> e construída uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos por meio da plataforma GRADEpro GDT.

## RESULTADOS

### Resultados da busca



As estratégias de busca recuperaram 340 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 37 referências duplicadas (referências idênticas) e 271 referências que não estavam de acordo com a PICO, após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A leitura do texto completo das 32 referências selecionadas confirmou a elegibilidade de 13<sup>4,12-28</sup>, e excluiu 19 referências<sup>24-27,29-43</sup> (segunda etapa). A lista de estudos excluídos e as razões para exclusão estão apresentados no **Apêndice 3**. O fluxograma do processo de seleção está na **Figura 1**.



**Figura 1.** Fluxograma do processo de seleção de estudos.

Os 13 estudos incluídos são representados por:

- Um ensaio clínico randomizado (Borba et al., 2020)<sup>13</sup>

- Um ensaio clínico não randomizado (Gautret et al., 2020a)<sup>4</sup>
- Dois coortes prospectivos (Chang et al., 2020<sup>15</sup>, Saleh et al., 2020<sup>23</sup>)
- Sete coortes retrospectivos (Chorin et al., 2020<sup>16</sup>, Gautret et al., 2020b<sup>17</sup>, Million et al., 2020<sup>20</sup>, Mercurio et al., 2020<sup>19</sup>, Rosenberg et al., 2020<sup>22</sup>, Carlucci et al., 2020<sup>14</sup>, Magagnoli et al., 2020<sup>18</sup>)
- Duas séries de casos (Molina et al., 2020<sup>21</sup>, Bessièrè et al., 2020<sup>12</sup>)

Além de 22 estudos clínicos em andamento identificados em plataforma de registro de estudos clínicos (**Apêndice 4**).

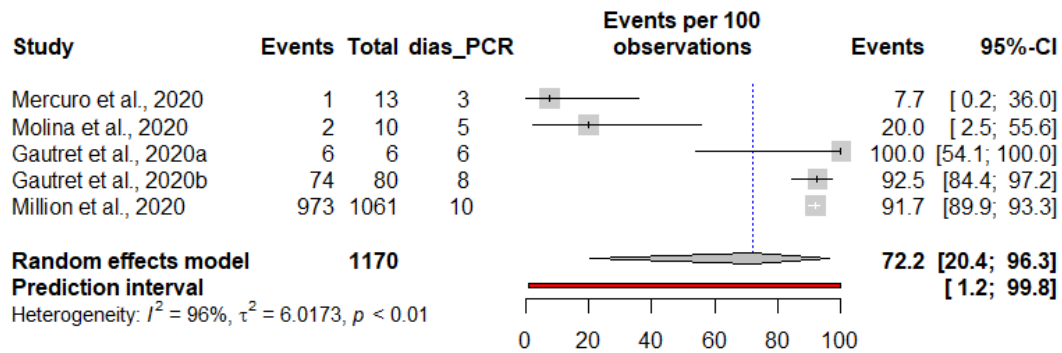
### Resultados dos estudos incluídos

Foram conduzidas metanálises de proporções, com estimativa de intervalo de predição para os desfechos de negatificação viral, mortalidade por todas as causas, e prolongamento do intervalo QTc (aumento  $\geq 60$ ms e elevação para  $\geq 500$ ms). Todas as análises incluíram apenas pacientes que receberam tratamento com hidroxiclороquina ou cloroquina + azitromicina e tinham diagnóstico confirmado de COVID-19.

O estudo de Borba et al., 2020 não foi incluído em nenhuma meta-análise pois, além de apresentar desenho distinto dos demais (ECR), cerca de 24% dos pacientes incluídos não apresentavam infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR, sendo considerados casos suspeitos.

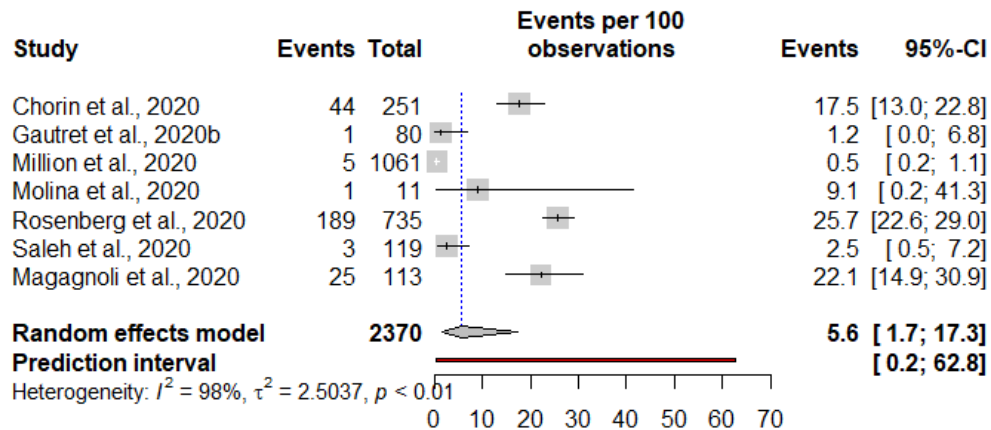
Em relação à negatificação de detecção, seis estudos foram incluídos. Metanálise de proporções para este desfecho aponta uma proporção de negatificação viral média de 72,18% (IC95% 20,4 – 96,3%,  $I^2$  96%, (**Figura 2**) em 3 a 10 dias de seguimento. Conforme pode ser observado na figura, e pela elevada heterogeneidade, assim como pelo intervalo de predição excessivamente abrangente (IP95% 1,2 – 99,8%) pode-se notar uma variação importante na proporção de pacientes com negatificação viral entre os estudos, o que pode estar relacionado com o momento da reavaliação. Estudos que apresentaram resultados para negatificação a partir de 6 dias apresentaram resultados mais favoráveis que os outros estudos. Entretanto, pelo reduzido número de estudos, não foi possível fazer uma avaliação da relação linear entre a proporção de pacientes apresentando negatificação viral e o momento da avaliação da PCR. Dos pacientes incluídos no estudo de Borba et al., 2020<sup>13</sup>, 6/27 (22,2%) pacientes apresentaram negatificação

viral no 5º dia de tratamento com cloroquina em alta ou baixa dose associada com azitromicina e ceftriaxona.



**Figura 2.** Forest-plot para metanálise de proporções para negatificação viral.

Para o desfecho mortalidade por todas as causas, oito estudos foram incluídos. Efeito combinado em meta-análise de proporções incluindo 7 estudos observacionais aponta uma mortalidade de 5,62% (IC95% 1,67 – 17,26%) com heterogeneidade muito elevada ( $I^2$  98%) e intervalo de predição muito amplo (IP95% 0,2 – 68,2%) em pacientes tratados com HCQ+AZT (**Figura 3**). Rosenberg et al., 2020, em análise ajustada para potenciais confundidores, reporta que o risco de mortalidade hospitalar em pacientes que receberam hidroxicloroquina + azitromicina não foi significativamente maior que o de pacientes que não receberam nenhuma das duas medicações (HR 1,35, IC95% 0,76 – 2,40), assim como não foi maior que pacientes recebendo apenas azitromicina (HR 1,92, IC95% 11,1 – 23,9%). Ainda, em um ECR randomizado comparando pacientes em uso de altas doses (600mg CQ duas vezes ao dia por 10 dias, dose total 12g) versus dosagem mais baixa (450 mg por 5 dias, duas vezes ao dia apenas no primeiro dia, dose total de 2,7 g) associada com azitromicina (500mg/dia por 5 dias) e ceftriaxona (1mg, 2x/dia por 7 dias), observou-se uma taxa de mortalidade geral de 27,2% (IC95% 17,9-38,2%). A mortalidade foi mais elevada em pacientes recebendo alta dose de cloroquina em comparação com baixa dose (39% vs. 15%), havendo uma associação significativa (OR 3,6, IC95% 1,2–10,6) em análise bruta, mas ao ajustar pela idade, a associação perde significância (OR 2,8, IC95% 0,9–8,5)<sup>13</sup>.

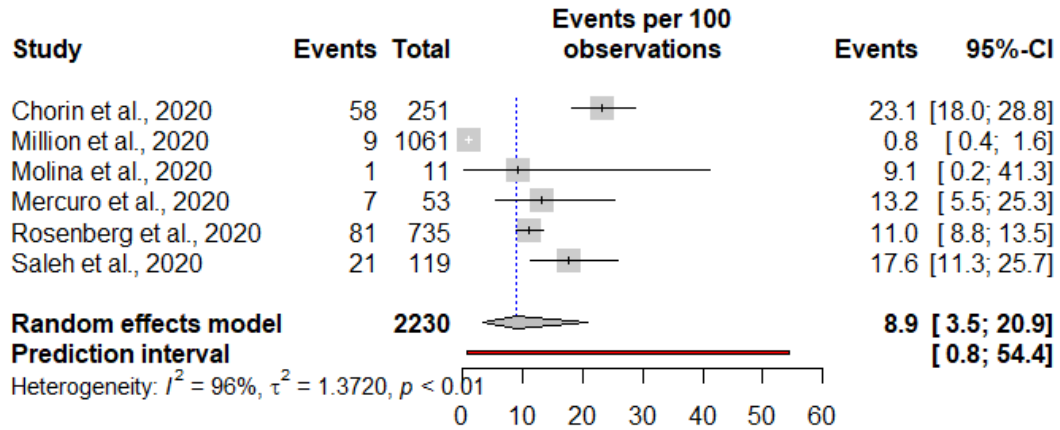


**Figura 3.** Forest-plot para meta-análise de proporções para mortalidade por todas as causas.

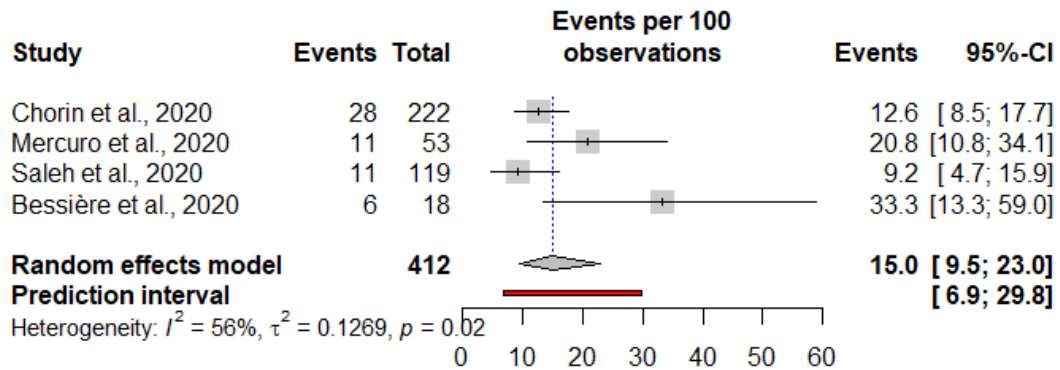
Em relação aos desfechos cardiovasculares, dez estudos foram incluídos<sup>12,13,15,16,19-23</sup>. Três estudos reportam resultados para eventos cardiovasculares. Na coorte de Rosenberg et al., 2020<sup>22</sup>, 15,5% dos pacientes que receberam hidroxiclороquina + azitromicina apresentaram parada cardíaca, enquanto o mesmo foi reportado para 13,7% dos pacientes que receberam apenas hidroxiclороquina, 6,2% dos pacientes que receberam apenas azitromicina e 6,8% dos pacientes que não receberam nenhuma destas drogas. Million et al., 2020<sup>20</sup> e Saleh et al., 2020<sup>23</sup> reportam que não foram observadas mortes de causa arritmogênica. Rosenberg et al., 2020<sup>22</sup> registraram arritmia em 20,4% dos pacientes que receberam HCQ+AZT em comparação com 16,2% do grupo HCQ, 10,9% do grupo AZT e 5,9% do grupo que não recebeu nenhuma destas drogas.

Adicionalmente, torsade de pointes, com necessidade de cardioversão emergente foi observada em um paciente (0,4%) do estudo de Chorin et al., 2020<sup>16</sup> e em um paciente, que posteriormente desenvolveu outras arritmias ventriculares no estudo de Mercurio et al., 2020<sup>19</sup>. Dois outros estudos reportam que não foram registradas torsade de pointes<sup>12,23</sup>. Nove estudos<sup>12,13,15,16,19-21,23</sup> observaram prolongamento do intervalo QT em alguns pacientes na associação de hidroxiclороquina/cloroquina + azitromicina, com proporção variando de menos de 1%<sup>20</sup> até 23%<sup>16</sup>. Meta-análise para mudança de QTc  $\geq 60$ ms incluiu 6 estudos e estimou uma proporção média de ocorrência deste desfecho de 8,9% (IC95% 3,5 – 20,9%,  $I^2$  96%, IP95% 0,8 – 54,4%, **Figura 4**) enquanto a meta-análise para proporção de pacientes apresentando QTc  $\geq 500$ ms, incluindo 5 estudos, estimou uma proporção média de observação deste desfecho de 15,0%

(IC95% 9,5 – 23,0%, I<sup>2</sup> 56%, IP95% 6,9 – 29,8%, **Figura 5**) para pacientes que foram tratados com hidroxicloroquina + azitromicina.



**Figura 4.** Forest-plot para meta-análise de proporções para variação no QTc ≥ 60ms.



**Figura 5.** Forest-plot para meta-análise de proporções para elevação de QTc ≥ 500ms.

O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados dos 11 estudos incluídos. Os detalhes dos treze estudos em andamento estão apresentados no **Anexo 4**.

**Quadro 1.** Aspectos metodológicos e principais achados dos estudos incluídos.

Estudo	Desenho	População	Intervenção	Resultados	Financiamento
Borba et al., 2020	Ensaio clínico randomizado	Pacientes hospitalizados com diagnóstico (ou suspeita) de Covid-19 (n =81)	Alta dose de cloroquina (600mg 2x/dia por 10 dias; dose total de 12g) <i>Versus</i> Baixa dose de cloroquina (450mg 2x/dia no dia 0, 1x/dia por 4 dias; dose total de 2,7g)  Ambos associados à azitromicina (500mg/dia por 5 dias) e ceftriaxona (1g 2x/dia por 7 dias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CQ alta dose: 41 pacientes, 31 (75,6%) com confirmação por PCR, idade média de 54,7±13,7 anos, 75,6% do sexo masculino.</li> <li>• CQ baixa dose: 40 pacientes, 31 (77,5%) com confirmação por PCR, idade média de 47,4±13,3, 75% do sexo masculino</li> <li>• Taxa de letalidade geral foi de 27,2% (IC95% 17,9-38,2%). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alta dose: 16/41 (39%)</li> <li>○ Baixa dose: 6/40 (15%)</li> </ul> </li> <li>• Associação significativa de alta dose com letalidade (OR 3,6, IC95% 1,2–10,6), mas ao ajustar pela idade, a associação perde significância (OR 2,8, IC95% 0,9–8,5)</li> <li>• 11/73 (15,1%) dos pacientes apresentaram intervalo QTc corrigido pelo método de Fridericia (QTcF) &gt; 500ms, sendo mais frequente no grupo alta dosagem do que no grupo baixa dosagem (7/37 [18,9%] vs. 4/36 [11,1%])</li> <li>• 2/37 (2,7%) pacientes do grupo alta dosagem apresentaram taquicardia ventricular antes do óbito, sem TdP.</li> </ul>	Governo do Estado do Amazonas, Farmanguinhos (Fiocruz), Superintendência da Zona Franca de Manaus, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas e fundos federais facilitados pelo Senado Brasileiro

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6/27 (22,2%) pacientes apresentaram negatificação viral no dia 4 (5° dia de tratamento).</li> <li>• Elevação de CK e CKMB foi observada em 13/33 (39,4%) pacientes e 10/26 (38,4%) pacientes, respectivamente. Considerando apenas pacientes confirmados, foram 9/25 (37,5%) e 7/22 (31,8%), respectivamente. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aumento de CK foi mais frequente no grupo alta dosagem do que baixa dosagem (7/4 [50%] vs. 6/19 [31,6%]).</li> </ul> </li> <li>• 11/42 (26,2%) dos pacientes apresentaram redução de hemoglobina</li> <li>• 6/38 (42,1%) dos pacientes apresentaram aumento de creatinina.</li> </ul>	
Chang et al., 2020	Coorte única	Pacientes com diagnóstico de Covid-19 (n = 117)	Hidroxicloroquina (400 mg duas vezes por 1 dia, 200 mg duas vezes por mais 4 dias) + azitromicina (500 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 117 pacientes com média de idade de 60,2 anos e 59,5% do sexo masculino.</li> <li>• Ao longo de 295 pacientes-dia, houve 28 alertas urgentes para 18 (15,4%) pacientes.</li> <li>• A fibrilação atrial com resposta ventricular rápida foi a mais comum (15, 53,6%).</li> <li>• Houve cinco (17,9%) alertas para QTc&gt; 500ms.</li> </ul>	NI
Chorin et al., 2020a	Coorte única	Pacientes com diagnóstico de Covid-19 (n =251)	Hidroxicloroquina (400 mg duas vezes por 1 dia, 200 mg duas vezes por mais 4 dias) +	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 251 pacientes com média de idade de 64±13 anos, com seguimento máximo de 8 dias e média de seguimento do ECG de 5,2±2 dias.</li> <li>• 44/251 (17,5%) dos pacientes morreram por falência respiratória ou de múltiplos órgãos.</li> </ul>	Sem financiamento.

			azitromicina (500 mg/dia por 5 dias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Um paciente com prolongação extrema de QTc desenvolveu TdP e necessitou de cardioversão emergente, representando um risco de arritmia de 0,4%.</li> <li>58/251 (23%) dos pacientes apresentaram ao menos uma medida de prolongação extrema de QTc. <ul style="list-style-type: none"> <li>51/251 (20%) dos pacientes apresentaram aumento do QTc &gt; 60ms</li> <li>28/222 (13%) dos pacientes com QRS&lt; 120 apresentaram QTc&gt; 500ms</li> <li>4/29 (14%) dos pacientes com QRS &gt;120 apresentaram JTc &gt;410</li> <li>25 pacientes apresentaram mais de um destes desfechos.</li> </ul> </li> <li>Em análise multivariada, QTc inicial e coadministração de amiodarona foram preditores de QTC &gt; 500 ms, enquanto creatinina basal e co-administração de amiodarona foram preditores de variação do QTc &gt; 60 ms.</li> </ul>	
Gautret et al., 2020a	Ensaio clínico não randomizado aberto	Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por Covid-19 (n=36)	Hidroxicloroquina (600 mg/dia por 10 dias associada ou não com azitromicina (500 mg/dia + 250 mg/dia por 4 dias) vs. Controle	<ul style="list-style-type: none"> <li>HCQ: 20 pacientes, idade média de 51,2±18,7 anos destes, 45% do sexo masculino. 6/20 pacientes receberam AZT combinada.</li> <li>Controle: 16 pacientes, idade média de 37,3±24,0 anos e 37,5% do sexo masculino.</li> <li>6/6 (100%) dos pacientes em uso de HCQ+AZT atingiram negativação em PCR em comparação com 8/14 (57,1%) dos que receberam apenas HCQ no sexto dia após</li> </ul>	Público (governo francês)



				inclusão. 2/16 (12,5%) dos pacientes no grupo controle apresentaram negatificação viral.	
Gautret et al., 2020b	Coorte única	Paciente com diagnóstico de Covid-19 (n=80)	Hidroxiclороquina (200 mg três vezes por dia/10 dias) + azitromicina (500 mg no 1ª dia, 250 nos próximos 4 dias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dos 80 pacientes, após o tratamento hidroxiclороquina (200mg) + azitromicina observou-se uma queda rápida da carga viral nasofaríngea, com 83% de negativos no 7ª dia e 93% no 8ª dia.</li> <li>Durante o tratamento, um paciente faleceu (1,25%).</li> </ul>	<i>Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Mediterranee Infection</i>
Million et al., 2020	Coorte única	Pacientes com Covid-19 (n =1.061)	Hidroxiclороquina + azitromicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>1061 pacientes com média de idade de 43,6 anos e 46,4% pacientes do sexo masculino. Não foi observada toxicidade cardíaca.</li> <li>Um bom resultado clínico e cura virológica foram obtidos em 973 pacientes em 10 dias (91,7%).</li> <li>Desfecho virológico ruim (persistência do derramamento viral no dia 10) foi observado em 47 pacientes (4,4%);</li> <li>Desfecho ruim (morte ou transferência para unidade de terapia intensiva (UTI) ou hospitalização por 10 dias ou mais) foi observado em 46 pacientes (4,3%); 10 foram transferidos para unidades de terapia intensiva, 5 pacientes faleceram (0,47%) (74-95 anos) e 31 necessitaram de 10 dias de internação ou mais.</li> </ul>	NI

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entre este grupo, 25 pacientes estão curados e 16 ainda estão hospitalizados (98% dos pacientes curados até agora).</li> <li>• Resultado clínico ruim foi significativamente associado à idade avançada (OR 1,11), maior gravidade inicial (OR 10,05) e baixa concentração sérica de hidroxiquina</li> <li>• 9 pacientes apresentaram prolongamento de QTC &gt; 60ms, mas nenhum paciente excedeu 500ms</li> </ul>	
Molina et al., 2020	Série de casos	Paciente com diagnóstico de Covid-19 (n=11)	Hidroxiquina (600mg) + azitromicina (500 mg no 1ª dia, 250 nos próximos 4 dias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 11 pacientes, com idade média de 58,7 (range, 20-77) anos, sendo 7 homens.</li> <li>• 1/11 paciente teve seu tratamento descontinuado após 4 dias, devido a um prolongamento do intervalo QT de 405 ms antes do tratamento para 460 e 470 ms após a combinação.</li> <li>• Em 5 dias, 1 paciente morreu e 2 foram transferidos para UTI.</li> <li>• 8/10 pacientes com PCR repetida em 5-6 dias após início do tratamento permanecia com detecção viral positiva (80%, IC95% 49–94).</li> </ul>	NI
Mercuro et al., 2020	Coorte retrospectiva	Pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 (n=90)	HCQ 400mg 2x/dia no dia 1 e 400mg/dia nos dias 2 a 5) associada ou não à AZT (dose não descrita)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 53 pacientes com média de idade de 60,6±17,4 anos sendo 43,4% do sexo feminino receberam HCQ+AZT e 37 pacientes, com idade média de 59,5±15,9 anos sendo 56,8% do sexo feminino receberam apenas HCQ.</li> <li>• Após uma mediana de seguimento de 9 dias, 41/90 pacientes tiveram alta, 4 morreram, e 45/90 permaneciam hospitalizados.</li> </ul>	NI

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• 11/53 (21%) dos pacientes em uso de HCQ+AZT apresentaram QTc <math>\geq</math> 500ms em comparação com 7/37 (19%) dos pacientes em uso de HCQ.</li> <li>• 7/53 (13%) dos pacientes em uso de HCQ+AZT e 3/37 (3%) em uso de HCQ apresentaram aumento do QTc <math>\geq</math>60ms.</li> <li>• Pacientes recebendo HCQ+AZT apresentaram maior mudança no QTc em comparação com HCQ isolada (mudança mediana [IQR], 23 [10-40] ms vs. 5,5 [-15,5 a 34,3] ms; p = 0,03.</li> <li>• 10/90 (11%) dos pacientes interromperam o uso da HCQ antes de completar os 5 dias de tratamento por prolongamento do QTc.</li> <li>• 1 paciente em uso de HCQ+AZT interrompeu o uso do tratamento por prolongamento de QTc (499 ms) desenvolveu TdP 3 dias depois e subsequentemente desenvolveu outras arritmias ventriculares que foram tratadas com lidocaína.</li> <li>• 21 pacientes tiveram reteste de PCR após 3,0 [1,0-6,5] dias do início do tratamento. 1/13 pacientes do grupo HCQ+AZT (7,7%) e 0/8 (0%) do grupo HCQ, tiveram resultados negativos.</li> </ul>	
Rosenberg et al., 2020	Coorte retrospectivo multicêntrica	Pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 (n= 1438)	Hidroxicloroquina associada ou não à azitromicina, azitromicina isolada ou	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCQ+AZT: 735 pacientes, 38,6% idade entre 45 e 64 anos e 43,8% idade <math>\geq</math> 65 anos, 62,0% do sexo masculino.</li> </ul>	NI

			nenhum dos dois medicamentos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCQ: 271 pacientes, 33,2% idade entre 45 e 64 anos e 50,6% idade <math>\geq</math> 65 anos, 58,3% do sexo masculino.</li> <li>• AZT: 211 pacientes, 34,1% idade entre 45 e 64 anos e 46,5% idade <math>\geq</math> 65 anos, 63,5% do sexo masculino.</li> <li>• Não-HCQ/AZT: 221 pacientes, 26,2% idade entre 45 e 64 anos e 46,2% idade <math>\geq</math> 65 anos, 49,8% do sexo masculino.</li> <li>• Mortalidade hospitalar geral de 20,3% (IC95% 18,2–22,4%).</li> <li>• Em análise não ajustada, mortalidade intra-hospitalar foi significativamente diferente entre os grupos (<math>p &lt; 0,001</math>):             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: 189 (25,7%, IC95% 22,3–28,9%)</li> <li>○ HCQ: 54 (19,9%, IC95% 15,2–24,7%)</li> <li>○ AZT: 21 (10%, IC95% 5,9–14,0%)</li> <li>○ Não-HCQ/AZT: 28 (12,7%, IC95% 8,3–17,1%)</li> </ul> </li> <li>• Após ajuste por características demográficas, hospital de origem, condições preexistentes e gravidade da doença, não foram identificadas diferenças significativas na mortalidade para a comparação com pacientes que não receberam HCQ/AZT:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: HR 1,35 (IC95% 0,76–2,40)</li> <li>○ HCQ: HR 1,08 (IC95% 0,63–1,85)</li> <li>○ AZT: HR 0,56 (IC95% 0,26–1,21)</li> </ul> </li> <li>• Mortalidade em 21 dias estimada neste modelo:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: 22,5% (IC95% 19,7–25,1%)</li> </ul> </li> </ul>	
--	--	--	------------------------------	---	--

				<ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ: 18,9% (IC95% 14,3–23,2%)</li> <li>○ AZT: 10,9% (IC95% 5,8–15,6%)</li> <li>○ Não-HCQ/AZT: 17,8% (IC95% 11,1–23,9%)</li> <li>• Sem diferença significativa entre HCQ+AZT vs. AZT (HR ajustado 1,92, IC95% 0,96 – 3,81)</li> <li>• Os EA mais comuns foram anormalidade em ECG, particularmente arritmia, e foram mais frequentes nos grupos HCQ+AZT e HCQ, mas sem diferença significativa em comparação com pacientes que não receberam nenhuma das drogas.</li> <li>• Proporção de pacientes apresentando parada cardíaca e anormalidade no ECG maior nos grupos contendo HCQ: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: 15,5% e 27,1%</li> <li>○ HCQ: 13,7% e 27,3%</li> <li>○ AZT: 6,2% e 16,1%</li> <li>○ Não-HCQ/AZT: 6,8 e 14%</li> </ul> </li> <li>• Em modelo ajustado comparando com pacientes que não recebeu HCQ/AZT, o uso de HCQ+AZT aumentou a chance de parada cardíaca (OR ajustado 2,13, IC95% 1,12–4,05) mas não HCQ isolada (OR ajustado 1,91, IC95% 0,96–3,81) ou AZT isolada (OR ajustado 0,64, IC95% 0,27–1,56). HCQ isolada teve maior chance de parada cardíaca em comparação com AZT isolada (OR ajustado 2,97, IC95% 1,56–5,64)</li> <li>• Em modelo estratificado pela necessidade de ventilação mecânica, todas as associações foram não-significativas, exceto o aumento do</li> </ul>	
--	--	--	--	--	--

				risco de parada cardíaca em pacientes recebendo HCQ isolada em comparação com AZT isolada em pacientes que não receberam VM (OR ajustado 3,01, IC95% 1,07 – 8,51).	
Saleh et al., 2020	Coorte prospectivo multicêntrica	Pacientes hospitalizados com COVID-19 (n=201)	Cloroquina (500mg, 2x/dia no dia 1 e 500mg/dia por 4 dias) ou hidroxiclороquina (400mg, 2x/dia no dia 1 e 200mg, 2x/dia por 4 dias) associada ou não à azitromicina (500mg por 5 dias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 201 pacientes em uso de (H)CQ sendo que apenas 10 (5%) receberam CQ e 119 (59,2%) receberam AZT conjunta. Idade média de 58,5±9,1 anos e 57,2% eram homens.</li> <li>• QTC máximo mais prolongado no grupo HCQ+AZT em comparação com HCQ (470,4±45,0 ms vs. 453,6±37,0 ms, p=0,004)</li> <li>• Mudança no QTc foi similar entre os grupos (H)CQ e (H)CQ+AZT: 32,8±28,6ms vs. 41,6±42,7ms, p = 0,19).</li> <li>• Não houve efeito significativo do sexo (p = 0,091) ou efeito de interação entre sexo e medicações na diferença entre o QTc máximo e o basal (p=0,93).</li> <li>• 6,3% dos pacientes que usaram (H)CQ isolada e 17,9% dos pacientes em uso de (H)CQ+AZT apresentaram aumento no QTc &gt; 60ms.</li> <li>• 7/82 (8,6%) dos pacientes em uso de (H)CQ isolada e 11/119 (9,2%) do grupo (H)CQ+AZT apresentaram QTc &gt;500ms (p=1,00).</li> <li>• Não houveram casos de prolongação do QT levando à TdP e morte arritmogênica também não foi observada.</li> <li>• 17/201 (8,5%) pacientes desenvolveram fibrilação atrial e 7/201 (3,5%) apresentaram taquicardia ventricular não-sustentada e 1 apresentou taquicardia ventricular sustentada.</li> </ul>	NI

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessidade de descontinuação de HCQ por prolongamento do QT ocorreu em 7 (3,5%) dos pacientes no total.</li> <li>• 1 óbito relatado para o grupo HCQ e 3 para o grupo HCQ+AZT</li> </ul>	
Bessière et al., 2020	Série de casos	Pacientes em UTI com COVID-19 (n=40)	Hidroxicloroquina (200mg, 2x/dia por 10 dias) com ou sem azitromicina (250mg/dia por 5 dias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 pacientes com idade mediana [IQR] de 68 [58,74] anos, 32 (80%) homens. 75% dos pacientes necessitaram VMI e 63% necessitaram drogas vasoativas.</li> <li>• HCQ+AZT foi administrada a 18 pacientes e HCQ isolada para 22 pacientes.</li> <li>• 37 (93%) dos pacientes apresentaram aumento do QTc após administração de HCQ.</li> <li>• 14 (36%) pacientes apresentaram prolongamento de QTc (10 com aumento &gt; 60ms e 7 com QTc ≥ 500ms) após tratamento de 2 a 5 dias.</li> <li>• Não houve registro de arritmia ventricular ou TdP.</li> <li>• 6/18 (33%) dos pacientes em uso de HCQ+AZT apresentaram elevação de QTc ≥ 500ms em comparação com 1/22 (5%) dos tratados com HCQ isolada (p=0,03).</li> <li>• Tratamento com HCQ foi interrompido em 7 (17,5%) dos pacientes por anormalidades no ECG e em 10 (25%) por insuficiência renal aguda.</li> </ul>	NI
Carlucci et al., 2020*	Coorte retrospectivo	Pacientes hospitalizados com COVID-19 (n=932)	Hidroxicloroquina (400mg, 2x no dia 1 e 200mg 2x/dia por 4 dias) Azitromicina (500mg/dia) com ou sem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCQ+AZT: 521 pacientes, idade média de 61,83±15,97, 61,4% do sexo masculino</li> <li>• HCQ+AZT+Zinco: 411 pacientes, idade média de 63±15,18, 64,3% do sexo masculino.</li> </ul>	NI

			<p>adição de Sulfato de Zinco (50mg 2x/dia por 5 dias)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adição de zinco associada com: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Menor taxa de mortalidade ou transferência para cuidados paliativos <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HCQ+AZT+Zinco: 54/411 (13,1%)</li> <li>▪ HCQ+AZT: 119/521 (22,8%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OR 0,51 (IC95% 0,35 – 0,73)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>○ Menor necessidade de UTI <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HCQ+AZT+Zinco: 38/411 (9,2%)</li> <li>▪ HCQ+AZT: 82/521 (15,7%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OR 0,56, (IC95% 0,35 – 0,89)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>○ Menor necessidade de VM <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HCQ+AZT+Zinco: 33/411 (8%)</li> <li>▪ HCQ+AZT: 86/521 (16,5%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OR 0,56, (IC95% 0,35 – 0,89)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>○ Maior taxa de alta para casa <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HCQ+AZT+Zinco: 317/411 (77,1%)</li> <li>▪ HCQ+AZT: 356/521 (68,3%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OR 1,56 (IC95% 1,16 – 2,10)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Ao considerar apenas pacientes em UTI, não houve diferença significativa para mortalidade ou transferência para cuidados paliativos (28/38 vs. 61/82, OR 0,96, IC95% 0,40 – 2,31). Assim, o efeito significativo foi obtido entre pacientes que não necessitaram UTI (26/373 vs. 82/439, OR 0,49, IC95% 0,30 – 0,79).</li> <li>• Após ajustar pela data em que zinco foi incorporado ao protocolo do hospital (25/03), não foram verificadas mais diferenças quanto à necessidade de UTI e VM entre os grupos.</li> </ul>	
--	--	--	--	---	--



				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não houve diferenças significativas entre os grupos para tempo de internação, duração da VM, tempo de internação na UTI, Fluxo de O2 e FiO2 médios e máximos.</li> </ul>	
Magagnoli et al., 2020	Coorte retrospectivo	Homens hospitalizados com COVID-19 (n=368)	Hidroxiclороquina associada ou não à azitromicina ou não uso de hidroxiclороquina.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCQ+AZT: 113 pacientes, com idade mediana de 68 [59-74] anos.</li> <li>• HCQ: 97 pacientes, com idade mediana de 70 [60-75] anos.</li> <li>• Não-HCQ: 158 pacientes, com idade mediana de 69 [59-75 anos]. 50/158 (31,7%) fizeram uso de AZT.</li> <li>• Foram registados um total de 70 óbitos, sendo que pacientes que não foram tratados com HCQ apresentaram a menor taxa de mortalidade em comparação com os demais grupos (<math>p = 0,003</math>). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: 25/113 (22,1%)</li> <li>○ HCQ: 27/97 (27,8%)</li> <li>○ Não-HCQ: 18/158 (11,4%)</li> </ul> </li> <li>• Em comparação com o grupo não-HCQ houve um risco maior de morte por qualquer causa no grupo HCQ (HR ajustado 2,61, IC95% 1,10–6,17) mas não no grupo HCQ+AZT (HR ajustado, 1,14, IC95% 0,56–2,32).</li> <li>• Quanto ao risco de necessitar de VM, em comparação com o grupo não-HCQ, não foram observadas diferenças significativas com o uso de HCQ (HR ajustado 1,43, IC95% 0,53–3,79) ou uso de HCQ+AZT (HR ajustado 0,43, IC95% 0,16–1,12)</li> </ul>	NI

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considerando o tratamento recebido pré-VM, não houveram diferenças significativas entre os grupos quanto à necessidade de VM             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: 7/101 (6,9%)</li> <li>○ HCQ: 12/90 (13,3%)</li> <li>○ Não-HCQ: 25/77 (11,4%)</li> </ul> </li> <li>• Não foram verificadas diferenças significativas para a comparação com não-HCQ de HCQ (HR ajustado 4,08, IC95% 0,77–21,70) ou de HCQ+AZT (HR ajustado 1,20, IC95% 0,25–5,77).</li> </ul>	
--	--	--	--	---	--

*Legenda: AZT: azitromicina; HCQ: hidroxicloroquina; CQ: cloroquina; QTc: intervalo QT corrigido; UTI: unidade de terapia intensiva; VM: Ventilação mecânica.*

### Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

O julgamento do risco de viés dos estudos incluídos, bem como as justificativas para cada julgamento, está apresentado nos **Quadros 2, 3 e 4**.

**Quadro 2.** Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos, utilizando a tabela de Risco de Viés da Cochrane

Domínio/Estudo	Borba 2020
Geração da sequência de alocação	<u>Baixo risco</u> Os autores relatam o método de randomização e ele parece adequado.
Sigilo de alocação	<u>Baixo risco</u> Os autores relatam o método para manter o sigilo de alocação dos participantes e ele parece adequado.
Mascaramento de participantes/equipe	<u>Baixo risco</u> Os autores relatam o método para manter o mascaramento e ele parece adequado.
Mascaramento do avaliador dos desfechos	<u>Risco incerto</u> Não está claro se o avaliador dos desfechos foi mascarado
Relato seletivo dos desfechos	<u>Baixo risco</u> O registro do clinicaltrials.gov (NCT04323527) foi publicado no dia 26/03/2020 e o período de inclusão de participantes iniciou 23/03/2020. Apesar deste atraso no registro, considerou-se que o preenchimento do protocolo foi prospectivo. Deste modo, julgou-se que os desfechos primários foram pré planejados e relatados na publicação.
Outras fontes de viés	<u>Alto risco</u> Desequilíbrio nas características basais importantes para os desfechos (grupo cloroquina alta dose com média de idade maior [54,7±13,7 vs. 47,4±13,3] e mais pacientes com doença cardíaca [17,9% vs. 0%]).



**Quadro 3.** Risco de viés dos estudos comparativos não randomizados (ferramenta ROBINS-I)

Domínio	Gautret 2020a	Carlucci et al., 2020	Mercurio et al., 2020	Rosenberg et al., 2020	Saleh et al., 2020	Bessièrre et al., 2020	Magagnoli et al., 2020
<b>Viés devido a fatores de confusão</b>	<p><u>Risco sério de viés</u></p> <p>A média de idade dos participantes na linha de base foi de 51,2 anos (desvio-padrão 18,7) no grupo hidroxicloroquina e 37,3 (desvio-padrão 24,0) anos no grupo controle. Esta diferença não foi estatisticamente significativa (<math>p &lt; 0,06</math>) porém não se pode ignorar o fato de que houve um desbalanço importante neste fator prognóstico. O fato de a média de idade ser maior no grupo intervenção pode indicar que foi dada a preferência à inclusão de participantes com outros fatores de risco no grupo tratamento.</p>	<p><u>Risco moderado de viés</u></p> <p>Houveram diferenças significativas em avaliações de alguns marcadores laboratoriais, mas a diferença não parece ser clinicamente importante e provavelmente não tenham afetado as medidas de desfecho, embora estes fatores não tenham sido analisados. Entretanto, há uma diferença no cuidado médico geral dado aos pacientes considerando o momento em que foram admitidos ao hospital com relação ao momento em que uma das intervenções passou</p>	<p><u>Risco crítico de viés</u></p> <p>Pacientes apresentam diferença significativa na avaliação de QTc basal, favorecendo o grupo HCQ+AZT (<math>p &lt; 0,001</math>). Uma proporção maior de pacientes no grupo HCQ+AZT fazia uso de diuréticos de alça, que embora não tenha apresentado diferença significativa com o grupo controle (<math>p = 0,19</math>), a diferença de 14% pode ter afetado o resultado do desfecho, especialmente considerando que esta medicação foi associada o prolongamento excessivo de QTc. Além</p>	<p><u>Risco Moderado de Viés</u></p> <p>Resultados dos desfechos foram controlados para características desbalanceadas e potenciais confundidores identificados. Entretanto, marcadores inflamatórios associados com a severidade da doença não foram registrados com frequência para serem incluídos nos modelos.</p>	<p><u>Risco sério de viés</u></p> <p>Não há comparação de características basais dos pacientes por grupo, apenas descrição da amostra como um todo, não sendo possível identificar diferenças em fatores prognósticos importantes entre os grupos.</p>	<p><u>Risco sério de viés</u></p> <p>Características basais não foram descritas de acordo com a intervenção realizada, não sendo possível avaliar a presença de potenciais confundidores não considerados.</p>	<p><u>Risco crítico de viés</u></p> <p>Houve diferenças significativas entre os grupos quanto à características demográficas, sinais vitais, testes laboratoriais e comorbidades, incluindo variáveis importantes como saturação de oxigênio, provas hepáticas, hemograma e provas inflamatórias. .</p>

		a ser adotada, mas os autores fazem ajuste para este potencial confundimento.	deste, outros fatores que apresentaram associação independente com o desfecho de prolongamento excessivo de QTc não foram avaliados como confundidores na comparação entre grupos.				
<b>Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo</b>	<u>Risco crítico de viés</u> O grupo intervenção foi recrutado em um centro único e o grupo controle foi recrutado em outros centros. Esta característica aumenta o risco de viés consideravelmente, pois as cointervenções e as condições dos centros podem ser bem distintas, gerando um desbalanço entre os grupos na linha de base	<u>Risco sério de viés</u> Os autores não identificaram o momento em que os pacientes iniciaram as terapias, podendo ter ocorrido em qualquer momento durante a internação, e podendo existir diferenças entre os grupos que não foram consideradas. Não há avaliação da gravidade dos pacientes ao iniciar os tratamentos, não	<u>Risco Moderado de viés</u> Não há informação sobre o momento em que os medicamentos foram prescritos. Os participantes foram seguidos desde o início da internação.	<u>Risco Moderado de viés</u> Registros foram selecionados a partir de uma amostra aleatória de registros de pacientes admitidos em hospitais da cidade de Nova Iorque. Pacientes poderiam ter iniciado o uso das medicações antes da internação (19 pacientes, 1 a 2 dias antes, sem distinção de que grupo foram incluídos), não havendo coincidência de início do	<u>Risco baixo de viés</u> Todos os pacientes haviam coletado/recebido resultado de PCR antes do início do tratamento, e foram seguidos prospectivamente.	<u>Risco baixo de viés</u> Autores referem inclusão de todos os pacientes consecutivos que preenchessem os critérios de inclusão. Não parece haver viés relacionado à seleção dos participantes. O início do tratamento e seguimento coincidem para todos os participantes.	<u>Risco crítico de viés</u> Os participantes incluídos nos três grupos foram selecionados a partir de um mesmo hospital, sem descrição sobre o processo de seleção. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses. A seleção para o estudo estava fortemente relacionada

	e durante a evolução do estudo.	havendo controle para isto.		seguimento dos pacientes com início das intervenções.			tanto à intervenção quanto ao desfecho.
Viés na classificação das intervenções	<u>Risco de viés baixo</u> O estudo foi prospectivo e aparentemente não houve risco associado a classificação das intervenções.	<u>Risco moderado de viés</u> As intervenções foram identificadas pelos registros de pedido das medicações ao invés de confirmação de administração, o que pode enviesar os resultados no sentido de equalizar os resultados observados.	<u>Risco Baixo de viés</u> Os registros dos pacientes foram revisados por um farmacêutico e um médico. Não parece haver risco de classificação errada das intervenções.	<u>Risco moderado de viés</u> Pacientes poderiam ter iniciado o uso das medicações antes da internação, sendo possível viés recordatório.	<u>Risco baixo de viés</u> Estudo é uma coorte prospectiva e não parece ter risco vinculado à classificação das intervenções.	<u>Risco baixo de viés</u> Estudo não parece ter risco vinculado à classificação das intervenções.	<u>Risco crítico de viés</u> O estudo foi retrospectivo e há alta probabilidade de que as intervenções recebidas pelos participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas. As doses e o tempo de uso dos medicamentos não foram apresentados.
Viés devido a desvio das intervenções	<u>Risco sério de viés</u> Estudo aberto, no qual seis dos 26 pacientes (23%) do grupo hidroxycloquina também receberam azitromicina como cointervenção. Além disso, cointervenções não foram controladas e provavelmente não	<u>Risco moderado de viés</u> A administração das intervenções não foi registrada, podendo haver desvio das intervenções não identificado.	<u>Risco moderado de viés</u> Conforme descrito no critério de viés por fatores de confusão, houve diferença potencialmente importante na proporção de pacientes utilizando diuréticos de alça, os quais apresentam efeito	<u>Risco crítico de viés</u> Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções, à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento.	<u>Risco baixo de viés</u> Embora alguns pacientes tenham interrompido o tratamento, a maioria cumpriu o protocolo completo. Além disso, cointervenções não foram referidas para cada grupo individualmente e	<u>Risco moderado de viés</u> Uso de outras medicações não foi controlado por grupo, podendo haver diferenças e possivelmente não foram distribuídas de modo homogêneo entre os grupos de	<u>Risco crítico de viés.</u> Pacientes foram classificados pelo registro de dispensação dos medicamentos, não havendo controle sobre o uso real dos medicamentos. Sendo um estudo retrospectivo, há alta probabilidade de

	foram distribuídas de modo homogêneo entre os grupos de intervenção comparados.		significativo sobre prolongamento do QTc.	Não houve padronização das doses e frequências de prescrição das medicações, ou do tempo de uso.	provavelmente não foram distribuídas de modo homogêneo entre os grupos de intervenção comparados.	intervenção comparados.	desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervencões, à implementação das intervenções e adesão ao tratamento.
Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	<u>Risco sério de viés</u> Seis dos 26 pacientes (23%) do grupo hidroxicloroquina não foram analisados para o desfecho relatado. Apesar de terem sido relatados como “perdas”, o autor parecer ter realizado uma análise <i>per protocol</i> da intervenção.	<u>Risco baixo de viés</u> Um dos critérios de elegibilidade era a existência de registro do desfecho da internação (morte, transferência para cuidados paliativos ou alta para casa), não havendo, portanto, perda de seguimento dos pacientes.	<u>Risco Sério de viés</u> 45/90 pacientes seguiam hospitalizados no momento da análise (desfecho clínico incerto). Apenas 21/90 pacientes tiveram resultados para reavaliação da PCR.	<u>Risco moderado de viés</u> 45/1438 (3,1%) dos pacientes ainda permaneciam hospitalizados no momento da análise (desfecho clínico incerto). Cerca de 14% dos pacientes não tiveram avaliação de ECG, sendo que ela estava disponível para proporções diferentes de pacientes entre os grupos, sendo mais frequente nos grupos com HCQ/AZT do que no grupo que não recebeu nenhuma droga (p<0,001).	<u>Risco moderado de viés</u> Não há descrição do desfecho clínico da maioria dos participantes, mas para os desfechos de monitoramento cardíaco não há perda de dados de pacientes.	<u>Risco baixo de viés</u> Todos os pacientes incluídos tiveram os desfechos de interesse do estudo avaliados.	<u>Risco baixo de viés</u> Para o seguimento apresentado, os dados das coortes selecionadas estavam aparentemente completos. Pacientes incluídos foram seguidos até morte ou alta-hospitalar e desfechos de interesse foram registrados para todos os pacientes incluídos.



Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	<u>Risco de viés moderado</u> Estudo aberto. Não foi descrito quem realizou a avaliação dos desfechos. Apesar de o desfecho ser laboratorial, os procedimentos de coleta dos <i>swabs</i> podem ser diferentes a depender do conhecimento sobre a alocação do participante.	<u>Risco sério de viés</u> Desfechos avaliados provavelmente não seriam influenciados pelo conhecimento da intervenção recebida, entretanto a diferença na disponibilidade de leitos de UTI pode ter influenciado o desfecho de necessidade de UTI, bem como o desfecho da internação.	<u>Risco Moderado de viés</u> Medidas de desfecho principais (pico QTc) avaliadas por dois cardiologistas que poderiam saber da alocação, sendo uma avaliação dependente da expertise do avaliador e podendo ser diferentes a depender do conhecimento sobre a alocação do participante. Apesar de o desfecho ser laboratorial, os procedimentos de coleta dos <i>swabs</i> podem ser diferentes a depender do conhecimento sobre a alocação do participante.	<u>Risco moderado de viés</u> Não há descrição sobre quem teria avaliado os ECG, podendo haver viés de detecção caso o avaliador tivesse conhecimento da intervenção administrada.	<u>Risco moderado de viés</u> Avaliação do ECG foi conduzida por um investigador que sabiam do tratamento recebido pelos pacientes, podendo assim haver viés de detecção do desfecho pelo conhecimento da intervenção administrada.	<u>Risco baixo de viés</u> A avaliação dos ECG foram realizadas retrospectivamente por dois eletrofisiologistas cardíacos que foram cegados para os tratamentos realizados.	<u>Risco moderado de viés</u> Estudo observacional retrospectivo em registro nacional integrado para centros médicos dos EUA, podendo haver falhas no registro de informações. Não foram avaliados desfechos que pudessem ser afetados se os investigadores tivessem conhecimento da terapia realizada.
Viés relacionado ao relato dos desfechos	<u>Risco sério de viés</u> Desfechos clínicos planejados não foram relatados e o time-point	<u>Risco sério de viés</u> Não é reportada a proporção de pacientes que foi à óbito, a qual	<u>Risco Sério de Viés</u> Desfecho clínico de 50% dos pacientes era incerto ao momento da	<u>Risco crítico de viés</u> <u>O protocolo do estudo não foi identificado e/ou não estava</u>	<u>Risco sério de viés</u> Não há protocolo publicado para o estudo e, embora os resultados	<u>Risco sério de viés</u> Não há protocolo disponível para o estudo, mas não há	<u>Risco crítico de viés</u> O protocolo do estudo não foi identificado e/ou não estava

	principal relatado no estudo (6 dias) não foi planejado no protocolo disponível [EU Clinical Trials Register 2020-000890-25].	foi analisada apenas em conjunto com a proporção de pacientes que foram encaminhados para cuidados paliativos.	análise, e não são apresentados de quais grupos os pacientes que foram a óbito pertenciam.	<u>disponível e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos.</u> Não há protocolo para os desfechos avaliados e reportados no estudo, havendo múltiplos testes e avaliação de desfechos combinados. Omitidos resultados para a comparação de HCQ+AZT com apenas HCQ.	para os desfechos primários tenham sido avaliados, há óbitos reportados para subgrupos de pacientes que apresentaram desfechos específicos, mas a letalidade da amostra não foi reportada.	descrição do desfecho clínico dos pacientes, não havendo informação sobre fatalidade.	disponível não sendo possível excluir viés relacionado ao relato seletivo de desfechos. Ainda, desfechos de interesse, especialmente desfechos de segurança não foram descritos.
Viés geral	<u>Risco sério de viés</u> O estudo possui risco sério de viés para vários domínios considerados na avaliação.	<u>Risco sério de viés</u> O estudo possui risco sério de viés para vários domínios considerados na avaliação.	<u>Risco Crítico de viés</u> O estudo apresenta risco crítico de viés em pelo menos um domínio.	<u>Risco crítico de viés</u> Há julgamento de risco crítico de viés para ao menos um critério avaliado.	<u>Risco sério de viés</u> Estudo apresenta risco sério de viés para mais de um critério avaliado.	<u>Risco sério de viés</u> Estudo apresenta risco sério de viés para mais de um critério avaliado.	<u>Risco crítico de viés</u> O estudo apresentou risco crítico de viés para um ou mais critérios avaliados.

**Quadro 4.** Risco de viés das séries de caso incluídas (ferramenta do JBI para séries de casos)

Estudos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total (nº de ✓)
Chang et al., 2020	X	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	X	5
Chorin et al., 2020	X	✓	✓	✓	?	✓	✓	✓	?	✓	7
Gautret et al., 2020b	X	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	?	✓	6
Million et al., 2020	?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	?	✓	8
Molina et al., 2020	X	✓	✓	✓	?	✓	✓	✓	?	X	6

Respostas aos critérios: ✓= Sim; X= Não; ? = Não claro; NA= Não aplicável

Questões

1. Existem critérios claros para inclusão na série de casos?
2. A condição foi medida de forma padronizada e confiável para todos os participantes incluídos na série de casos?
3. Foram utilizados métodos válidos para a identificação da condição para todos os participantes incluídos na série de casos?
4. A inclusão de participantes na série de casos foi consecutiva?
5. As séries de casos realizaram a inclusão completa dos participantes?
6. Existe descrição clara das características demográficas dos participantes no estudo?
7. Existe descrição clara das informações clínicas dos participantes?
8. Os resultados ou os resultados do tempo de seguimento dos casos foram claramente relatados?
9. Existe uma descrição clara da informação relativa aos contextos clínicos/demográficos apresentados?
10. A análise estatística utilizada é adequada?

**Avaliação da certeza da evidência**

Foi utilizada a metodologia GRADE para avaliar a certeza da evidência para os desfechos de interesse dessa revisão (listados na seção métodos). A certeza da evidência foi considerada baixa para todos os desfechos incluídos. A tabela resumo com os achados dos estudos e as justificativas da avaliação estão apresentadas no **Apêndice 5**.

**DISCUSSÃO**

Esta revisão sistemática identificou treze estudos clínicos com dados disponíveis para o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina associada à azitromicina no tratamento de pacientes com COVID-19 e vinte e dois protocolos registrados em andamento.

A associação da hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina mostrou resultados variáveis quanto à negatificação de detecção viral, que parecem ter relação com o momento de sua avaliação (3 a 10 dias)<sup>4,13,17,19-21</sup>, além disto, a mortalidade por todas as causas não parece diferir em comparação com pacientes que não utilizam nenhuma destas drogas, ou com pacientes que utilizam apenas azitromicina<sup>22</sup>, podendo levar à piora em desfechos cardiovasculares (parada cardíaca, arritmia, intervalo QTc prolongado)<sup>12,13,15,16,19-23</sup>.

Foram conduzidas metanálises de proporção para negatificação viral, mortalidade por todas as causas e elevação do intervalo QT, com o objetivo de resumir, em estimativa única, o efeito observado com hidroxicloroquina/cloroquina em associação à azitromicina sobre estes desfechos. Estas análises não representam, portanto, análises para comparação com outras intervenções. Vale destacar que foram incluídos estudos com tamanho amostral variável e todas as análises apresentaram alta inconsistência ( $I^2$ ), uma característica que é esperada em metanálises de prevalência<sup>9</sup>. Por este motivo, foram estimados intervalos de predição para as análises. O intervalo de predição reflete a variação nos efeitos do tratamento em diferentes contextos, incluindo a variação de efeitos esperados no futuro. Ele é baseado na estimativa do desvio padrão da variação entre estudos, não sendo muito influenciada pelo tamanho amostral<sup>44</sup>. Os intervalos de predição para todas as análises foram considerados muito amplos, o que reflete uma importante incerteza quanto ao efeito estimado nas metanálises.

Uma análise retrospectiva com 130 mil pacientes com artrite reumatoide mostrou um risco de morte cardiovascular 119% maior em 30 dias (HR 2,19 [1,22-3,94] com associação de hidroxicloroquina + azitromicina versus hidroxicloroquina + amoxicilina<sup>25</sup>. Adicionalmente, esta análise também mostrou aumento no risco de angina (HR 1,15 [IC 95% 1,05-1,26]) e insuficiência cardíaca (HR 1,22 [IC 95% 1,02-1,45]) com associação de hidroxicloroquina + azitromicina<sup>25</sup>.

Os achados dos estudos encontrados apresentam vieses importantes ao estimarem os efeitos de intervenções em saúde. É necessário que os riscos e benefícios potenciais sejam cuidadosamente ponderados em cada situação.

Como limitações desta revisão, pontua-se que devido ao caráter emergente da pandemia e da necessidade de respostas rápidas, o protocolo desta revisão não foi registrado na plataforma PROSPERO. Para tentar mitigar o risco de viés de publicação associado à ausência deste registro, o protocolo desta revisão tem seguido os mesmos métodos utilizados na série de revisões sistemáticas rápidas elaboradas pelo mesmo grupo de pesquisadores, com o processo de

seleção dos estudos realizado por um revisor, e todas as dúvidas resolvidas por consenso com um segundo pesquisador. Digno de nota, o único ECR incluído apresenta apenas dados de um subgrupo de pacientes que fez uso de cloroquina + azitromicina, e nem todos os pacientes incluídos apresentavam confirmação diagnóstica de COVID-19 através de PCR. Este é o único estudo incluído com pacientes com suspeita de COVID-19.

Como pontos fortes, esta revisão seguiu um alto rigor metodológico em todo o processo de identificação, seleção e análise crítica de estudos. As estratégias de busca foram altamente sensíveis, foram realizadas buscas adicionais em bases de literatura cinzenta, pre-print e busca manual.

Desse modo, o benefício documentado da hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina é bastante limitado. Deve-se ter cautela ao usar hidroxicloroquina ou cloroquina em associação com azitromicina, pois pode aumentar o risco de complicações cardíacas, provavelmente pelo efeito sinérgico de prolongar o intervalo QT.

## CONCLUSÕES

Esta revisão sistemática rápida identificou treze estudos clínicos com dados disponíveis e vinte e dois protocolos registrados em andamento que se propõem a avaliar os efeitos da hidroxicloroquina/cloroquina associada a azitromicina no paciente com infecção pela Covid-19. Até o momento, a eficácia e a segurança dessa intervenção para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas incertas. Seu uso pode ser feito em ambiente de pesquisa clínica e em pacientes internados. No entanto, sugere-se cautela no uso dessa associação, pois pode haver um aumento do risco de complicações cardíacas.

## REFERÊNCIAS

1. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International journal of antimicrobial agents*. 2020:105955.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
3. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020.
4. 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. *International journal of antimicrobial agents*. 2020:105949.
5. Li C, Zu S, Deng YQ, et al. Azithromycin Protects against Zika virus Infection by Upregulating virus-induced Type I and III Interferon Responses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019.
6. Higgins Jpt TJCJCMMLTPMJWVA. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). 2019. Accessed 04/05, 2020.
7. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
8. Institute TJB. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews Checklist for Case Series. 2017. Accessed 04/05, 2020.
9. Borges Migliavaca C, Stein C, Colpani V, Barker TH, Munn Z, Falavigna M. How are systematic reviews of prevalence conducted? A methodological study. *BMC medical research methodology*. 2020;20(1):96.
10. Balduzzi S, Rucker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evidence-based mental health*. 2019;22(4):153-160.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926.
12. Bessière F, Rocchia H, Delinière A, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA cardiology*. 2020.
13. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*. 2020;3(4):e208857.
14. Carlucci P, Ahuja T, Petrilli CM, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020:2020.2005.2002.20080036.
15. Chang D, Saleh M, Gabriels J, et al. Inpatient Use of Ambulatory Telemetry Monitors for COVID-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine and/or Azithromycin. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020.
16. Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, et al. QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *Heart rhythm*. 2020.
17. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel medicine and infectious disease*. 2020:101663.

18. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv*. 2020:2020.2004.2016.20065920.
19. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*. 2020.
20. Million Mea. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel medicine and infectious disease*. 2020.
21. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Medecine et maladies infectieuses*. 2020.
22. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *Jama*. 2020.
23. Saleh M, Gabriels J, Chang D, et al. The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*. 2020.
24. Early Description of Coronavirus 2019 Disease in Kidney Transplant Recipients in New York. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2020.
25. Lane, al. e. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. 2020. Accessed 01/05, 2020.
26. Ramireddy, al.; e. Experience with Hydroxychloroquine and Azithromycin in the COVID-19 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. 2020. Accessed 01/05, 2020.
27. Chorin E. et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. 2020. Accessed 01/05, 2020.
28. Gabriels J, Saleh M, Chang D, Epstein LM. Inpatient use of mobile continuous telemetry for COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *HeartRhythm Case Reports*. 2020.
29. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. Management of Patients on Dialysis and With Kidney Transplantation During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic in Brescia, Italy. *Kidney International Reports*. 2020;5(5):580-585.
30. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(3).
31. Davido B, Lansaman T, Lawrence C, et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in-hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? *medRxiv*. 2020:2020.2005.2005.20088757.
32. Gabriels J, Saleh M, Chang D, Epstein LM. Inpatient use of mobile continuous telemetry for COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *HeartRhythm Case Rep*. 2020.
33. Garcia-Cremades M, Solans BP, Hughes E, et al. Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: An integrative modeling approach for effective drug repurposing. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2020.
34. Gérard A, Romani S, Fresse A, et al. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapie*. 2020.

35. Hong KS, Lee KH, Chung JH, et al. Clinical Features and Outcomes of 98 Patients Hospitalized with SARS-CoV-2 Infection in Daegu, South Korea: A Brief Descriptive Study. *Yonsei medical journal*. 2020;61(5):431-437.
36. Intson K, Kumar S, Botta A, Neckles R, Leung C, Jawaid A. An independent appraisal and re-analysis of hydroxychloroquine treatment trial for COVID-19. *Swiss medical weekly*. 2020;150:w20262.
37. Kim Y, Kwon O, Paek JH, et al. Two distinct cases with COVID-19 in kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2020.
38. Louhaichi S, Allouche A, Baili H, et al. Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department: The first retrospective Tunisian case series. *La Tunisie medicale*. 2020;98(4):261-265.
39. Mitra RL, Greenstein SA, Epstein LM. An algorithm for managing QT prolongation in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients treated with either chloroquine or hydroxychloroquine in conjunction with azithromycin: Possible benefits of intravenous lidocaine. *HeartRhythm Case Reports*. 2020.
40. Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2020.
41. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: Initial Report from the US Epicenter. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2020.
42. Sarayani A, Cicali B, Henriksen CH, Brown JD. Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2020.
43. Yu B, Li C, Chen P, et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. *Science China. Life sciences*. 2020.
44. IntHout J, Ioannidis JP, Rovers MM, Goeman JJ. Plea for routinely presenting prediction intervals in meta-analysis. *BMJ open*. 2016;6(7):e010247.



## APÊNDICES

### Apêndice 1. Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
MEDLINE (via PubMed)	<p>#1 "Coronavirus"[Mesh] OR "Covid-19" OR "COVID" OR "Coronavirus" OR "SARS-CoV-2" OR "Coronaviruses" OR "Deltacoronavirus" OR "Deltacoronaviruses" OR "Munia coronavirus HKU13" OR "Coronavirus HKU15" OR "Coronavirus, Rabbit" OR "Rabbit Coronavirus" OR "Coronaviruses, Rabbit" OR "Rabbit Coronaviruses" OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" OR "novel coronavirus" OR "covid-19" OR "sarscov 2" OR "Betacoronavirus*"</p> <p>#2 "Anti-Bacterial Agents"[Mesh] OR "Anti-Bacterial Agents" OR "Agents, Anti-Bacterial" OR "Anti-Bacterial Agents" OR "Antibacterial Agents" OR "Agents, Antibacterial" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Compounds, Anti-Bacterial" OR "Bacteriocidal Agents" OR "Agents, Bacteriocidal" OR "Bacteriocides" OR "Anti-Mycobacterial Agents" OR "Agents, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agents" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Agents, Antimycobacterial" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "antimicrobials" OR "antibacterials" OR "Azithromycin"[Mesh] OR "Azythromycin" OR "Sumamed" OR "Toraseptol" OR "Vinzam" OR "CP-62993" OR "CP 62993" OR "CP62993" OR "Zithromax" OR "Azitrocin" OR "Azadose" OR "Ultreon" OR "Zitromax" OR "Azithromycin Dihydrate" OR "Dihydrate, Azithromycin" OR "Azithromycin Monohydrate" OR "Monohydrate, Azithromycin" OR "Goxal" OR "Zentavion"</p> <p>#3 "Hydroxychloroquine"[Mesh] OR "Hydroxychloroquine" OR "Oxychlorochin" OR "Oxychloroquine" OR "Hydroxychlorochin" OR "Plaquenil" OR "Hydroxychloroquine Sulfate" OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR "Hidroxicloroquina" OR "Hydroxychloroquine" OR "Hydroxychloroquinum" OR "Oxichlorochine" OR "Oxichloroquine" OR "Chloroquine"[Mesh] OR "Chlorochin" OR "Cloroquina" OR "Cloroquine" OR Chloroquine OR "Antimalarials"[Mesh] OR "Antimalarials" OR "Antimalarial Agents" OR "Agents, Antimalarial" OR "Antimalarial Drugs" OR "Drugs, Antimalarial" OR "Anti-Malarials" OR "Anti Malarials" OR "(N4-(7-Chloro-4-quinoliny)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR "Hydroquin" OR "Axemal" OR "Dolquine" OR "Quensyl" OR "Quinoric"</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p>	89
Embase	#1 ('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'Covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2')	103

	<p>#2 'antibiotic agent'/exp OR 'azithromycin'/exp OR 'Antibiotics' OR 'Antibiotic' OR 'Azithromycin'</p> <p>#3 'hydroxychloroquine' OR 'hydroxychloroquine'/exp OR hydroxychloroquine OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline'/exp OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline' OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline diphosphate'/exp OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline diphosphate' OR 'chloroquinol'/exp OR chloroquinol OR 'ercoquin'/exp OR ercoquin OR 'hydrochloroquine'/exp OR hydrochloroquine OR 'hydrochloroquine'/exp OR hydrochloroquine OR 'oxychloroquine'/exp OR oxychloroquine OR 'quensyl'/exp OR quensyl OR 'sn 8137'/exp OR 'sn 8137' OR oxychlorochin OR hydroxychlorochin OR plaquenil OR 'hydroxychloroquine sulfate' OR 'hydroxychloroquine sulfate (1:1) salt' OR hidroxicloroquina OR hydroxychloroquinum OR oxichlorochine OR oxichloroquine OR 'chloroquine' OR 'chloroquine'/exp OR chloroquine OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin diphosphate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorochinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chloroquinoline' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline diphosphate' OR '7 chloro 4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) quinoline' OR 'a-cq' OR amokin OR amokine OR anoclor OR aralan OR aralen OR 'aralen hydrochloride' OR 'aralen phosphate' OR aralene OR arechin OR arechine OR arequine OR arthrochin OR arthrochine OR arthroquine OR artrichin OR artrichine OR artriquine OR avloclor OR avoclor OR bemaphata OR bemaphate OR bemasulph OR bipiquin OR cadiquin OR chemochin OR chemochine OR chingamine OR chingaminum OR chloraquine OR chlorochin OR chlorochine OR chlorofoz OR chloroquin OR 'chloroquin phosphate' OR 'chloroquine diphosphate' OR 'chloroquine disulfate' OR 'chloroquine disulphate' OR 'chloroquine hydrochloride' OR 'chloroquine phosphate' OR 'chloroquine streuli' OR 'chloroquine sulfate' OR 'chloroquine sulphate' OR chloroquinesulphate OR 'chloroquini diphosphas' OR 'chloroquinum diphosphoricum' OR chlorquin OR chlorquine OR choloquine OR 'choroquine sulfate' OR 'choroquine sulphate' OR cidanchin OR 'clo-kit junior' OR clorichina OR clorichine OR cloriquine OR clorochina OR delagil OR delagyl OR dichinalex OR diclokin OR diquinalex OR diroquine OR emquin OR genocin OR gontochin OR gontochine OR gontoquine OR heliopar OR imagon OR iroquine OR klorokin OR klorokine OR klorokinofosfat OR lagaquin OR malaquin OR malarex OR malarivon OR malaviron OR maliaquine OR maquine OR mesylith OR mexaquin OR mirquin OR nivachine OR nivaquin OR nivaquine OR 'nivaquine (b)' OR 'nivaquine b' OR 'nivaquine dp' OR 'nivaquine forte' OR 'p roquine' OR quinachlor OR quingamine OR repal OR resochen OR resocheme OR resochin OR 'resoquin junior' OR resoquina OR resoquine OR reumachlor OR roquine OR 'rp 3377' OR rp3377 OR sanoquin OR</p>	
--	---	--

	<p>sanoquine OR silbesan OR siragan OR sirajan OR 'sn 7618' OR sn7618 OR solprina OR solprine OR tresochin OR tresochine OR tresoquine OR trochin OR trochine OR troquine OR 'w 7618' OR w7618 OR 'win 244' OR win244 OR 'antimalarial agent'/exp OR 'antimalarial agent' OR 'anti malaria drug'/exp OR 'anti malaria drug' OR 'antimalaria agent'/exp OR 'antimalaria agent' OR 'antimalaria drug'/exp OR 'antimalaria drug' OR 'antimalaria drug, synthetic'/exp OR 'antimalaria drug, synthetic' OR 'antimalarial'/exp OR antimalarial OR 'antimalarial drug'/exp OR 'antimalarial drug' OR 'antimalarials'/exp OR antimalarials OR 'antipaludean agent'/exp OR 'antipaludean agent' OR 'antiplasmodic agent'/exp OR 'antiplasmodic agent' OR 'synthetic antimalaria agent'/exp OR 'synthetic antimalaria agent'</p> <p>#4 #1 AND #3 AND #3 AND [embase]/lim</p>	
<p>Cochrane Library</p>	<p># 1 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees</p> <p>#3 "Covid-19" OR (Covid) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Azithromycin] explode all trees</p> <p>#7 "Anti-Bacterial Agents" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "antimicrobials" OR "antibacterials" OR "Azithromycin"</p> <p>#8 #5 OR #6 OR #7</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees</p> <p>#11 MeSH descriptor: [Antimalarials] explode all trees</p> <p>#12 (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine) OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-quinoliny)-N1,N1-diethyl,1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric OR Plaquenil</p>	<p>21</p>

	#13 #9 OR #10 OR #11 OR #12 #14 #4 AND #8 AND #13	
Medrxiv	for abstract or title "antibiotics antibiotic Azithromycin" (match any words) and full text or abstract or title "Hydroxychloroquine Hydroxychlorochin Chlorochine Cloroquin choloroquine Cloroquina antimalarial" (match whole any)	120
Opengrey	("Anti-Bacterial Agents" OR antibiotics OR Azithromycin) AND (Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial)	4
WHO COVID-19 Global literature on coronavirus disease	(tw:(("Anti-Bacterial Agents" OR antibiotics OR Azithromycin) )) AND (tw:(Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial)))	3
ClinicalTrials.gov	"Covid" 19 OR "Covid-19" OR "SARS-CoV 2" OR "SARS-CoV-2" OR "nCoV 2019" OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" / ("Anti-Bacterial Agents" OR antibiotics OR Azithromycin) AND (Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial)	86

### Apêndice 2. Histórico de atualizações das buscas na literatura

Buscas e atualizações	Data de atualização
1ª busca	08 de abril de 2020
2ª busca	28 de abril de 2020
3ª busca (atual)	19 de maio de 2020

### Apêndice 3. Estudos excluídos e razões para exclusão.

Estudo (Autor/ano)	Motivo de exclusão
Alberici et al., 2020	Delineamento
Chorin et al., 2020b	Publicação múltipla
Colson et al., 2020	Delineamento
Columbia University Kidney Transplant Program, 2020	Delineamento

Davido et al., 2020	População
Gabriels et al., 2020	Delineamento
Garcia-Cremades et al., 2020	Delineamento
Gérard et al., 2020	População
Hong et al., 2020	Intervenção
Intson et al., 2020	Delineamento
Kim et al., 2020	Desfecho
Lane et al., 2020	População
Louhaichi et al., 2020	Idioma
Mitra et al., 2020	Delineamento
Nair et al., 2020	Delineamento
Pereira et al., 2020	Dados não informados
Ramireddy et al., 2020	População
Sarayani et al., 2020	Delineamento
Yu et al., 2020	Intervenção

**Apêndice 4.** Características e detalhes metodológicos do estudo em andamento.

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT04347512	Ainda não recrutando	I: 01/05/2020 T: 01/08/2021	ECR fase III	Pacientes com teste positivo recente de SARS-CoV-2 (405)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Hidroxiclороquina Placebo	Taxa de pacientes com hipoxemia significativa	University Hospital, Strasbourg, France
NCT04365231	Ainda não recrutando	I: 01/04/2020 T: 01/01/2021	ECR fase III	Covid-19 (50)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Tratamento padrão	Percentual de pacientes com resultado negativo no teste de RT-PCR para Covid-19 Porcentagem de formas graves da doença Taxa de recém-nascidos internados em terapia intensiva ou transferidos para unidade de ressuscitação	Hospital St. Joseph, Marseille, France
NCT04336332	Recrutando	I: 01/04/2020 T: 31/04/2021	ECR fase II	SARS-CoV-2 Covid-19 (160)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Hidroxiclороquina	Mudanças na carga viral dos pacientes; segunda avaliação de alterações na carga viral dos pacientes; Questionário de sintomas; Avaliação de febre; Sinais Vitais - Corpo; Temperatura; Descarga; Recuperação; Avaliação da toxicidade do agente; Coleta de	Rutgers, The State University of New Jersey

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
							amostras de swab de orofaringe; Coleta de amostras de sangue	
NCT04321278	Recrutando	I: 28/03/2020 T: 03/08/2020	ECR fase III	Infecção por Corona vírus (440)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Hidroxiclороquina	Avaliação do estado clínico; Mortalidade por todas as causas; Número de dias livres de ventilação mecânica; Duração da ventilação mecânica; Duração da internação; outras infecções secundárias; Tempo desde o início do tratamento até a morte	Hospital Israelita Albert Einstein; SEM; Hospital do Coracao; Hospital SirioLibanes; Brazilian Research In Intensive Care Network; Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
NCT04345861	Recrutando	I: 11/04/2020 T: 06/04/2021	ECR fase II e III	Infecção por Corona vírus (150)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Hidroxiclороquina + placebo	Tempo para melhora clínica de pelo menos 1 nível na escala ordinal entre o Dia 1 (dia da primeira administração do medicamento do estudo) até o Dia 11 (dia após o último dia de tratamento); Estado clínico avaliado por escala ordinal; transferência para UTI; Duração do dia no hospital; Mortalidade	University Hospital, Montpellier

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
							Hospitalar; Necessidade de ventilação mecânica; Ocorrência de evento adverso grau 3-4; Alongamento de QTc; Evolução das imagens da tomografia computadorizada pulmonar	
NCT04358081	Ainda não recrutando	I: 30/04/2020 T: 21/06/2020	ECR fase III	Covid-19 (276)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Hidroxiclороquina Placebo	Percentual de participantes que atingem resposta clínica; percentual de participantes com liberação viral; Número de participantes que receberam hidroxiclороquina ou hidroxiclороquina e azitromicina com eventos adversos de hidroxiclороquina ou hidroxiclороquina e azitromicina comparados ao placebo	Novartis Pharmaceuticals; Novartis
NCT04361461	Ainda não recrutando	I: 04/05/2020 T: 04/11/2020	ECR fase III	Infecção por Corona vírus; SARS-CoV 2 (500)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Hidroxiclороquina	Taxa de resposta individual; Mortalidade por todas as causas; Duração da ventilação mecânica; Proporção de	Apsen Farmaceutica S.A.; Hospital São Paulo



Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
							pacientes que necessitaram de ventilação mecânica durante o estudo; Escala Ordinal da Organização Mundial da Saúde (OMS); Duração da internação; Taxas de descontinuação de medicamentos	
NCT04322123	Recrutando	I: 01/04/2020 T: 30/08/2020	ECR fase III	Infecção por Corona vírus (630)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Hidroxiclороquina	Avaliação do estado clínico; Escala ordinal em 7 dias; Necessidade de intubação e ventilação mecânica; Uso de ventilação mecânica durante internação hospitalar; Uso de ventilação não invasiva; Tempo de internação hospitalar; Mortalidade por todas as causas; Complicações tromboembólicas; Disfunção renal aguda; Presença de vírus no dia 10 em um subconjunto de 180 pacientes	Hospital do Coração; Hospital Israelita Albert Einstein; Hospital Sirio Libanes; Brazilian Research In Intensive Care Network; EMS

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT04355052	Recrutando	I: 11/04/2020 T: 11/12/2020	ECR fase III	Covid-19 (250)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Hidroxiclороquina + mesilato de camostato	Estado clínico refletido na pontuação do NEWS; PCR positivo; prevenção de UTI; prevenção de ventilação assistida; prevenção de ECMO; morte	Sheba Medical Center
NCT04354597	Ainda não recrutando	I: 15/04/2020 T: 15/10/2020	ECR	Covid-19 (200)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	NI	Efeito do HCQ e AZ na prevenção da infecção por Covid-19 entre profissionais de saúde que trabalham com pacientes com Covid-19; Segurança de HCQ e AZ; Necessidade de oxigênio; Internação em UTI; Taxa de mortalidade	Iyad Sultan; King Hussein Cancer Center
NCT04349592	Ainda não recrutando	I: 14/04/2020 T: 30/05/2020	ECR	Covid-19 (456)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Hidroxiclороquina + Placebo Placebo	Proporção de casos com cura virológica (nenhum vírus detectado) no dia 6; O ponto final de derramamento virológico dicotômico, avaliado duas semanas após a entrada no estudo; Carga viral quantitativa (avaliada com cada conjunto de testes de virologia)	Hamad Medical Corporation

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
NCT04354428	Recrutando	I: 16/04/2020 T: 01/10/2020	ECR fase II e III	Covid-19 SARS-CoV 2 (630)	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Hidroxicloroquina + ácido fólico Ácido Ascórbico + Ácido Fólico	Taxas de infecção do trato respiratório inferior (ITRI); Incidência de hospitalização ou mortalidade; Mudança no derramamento viral respiratório superior; Taxa de eventos adversos relatados pelos participantes	University of Washington; Bill and Melinda Gates Foundation
NCT04349410	Ainda não recrutando	I: 11/04/2020 T: 11/11/2020	ECR II e III	Covid-19 (500)	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Hidroxicloroquina + Doxicilina Hidroxicloroquina + Clindamicina  Hidroxicloroquina + Clindamicina + Primaquina - dose baixa  Hidroxicloroquina + Clindamicina + Primaquina - dose alta  Remdesivir  Tocilizumabe	Melhoria na medição de FMTVDM com imagem nuclear; Status de ventilador; Status de sobrevivência	The Camelot Foundation

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
						Metilprednisolona Interferon Alfa2B Losartana Soro convalescente		
NCT04374552	Ainda não recrutando	I: 05/05/2020 T: 04/2021	ECR II	SARS-CoV-2 (140)	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Placebo	Declínio da carga viral em 10 dias após randomização	Rutgers, the State University of New York
NCT04371406	Ainda não recrutando	I: 02/05/2020 T: 02/09/2020	ECR III	COVID-19 (2770)	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Suplemento dietético Azinc	Taxa de pacientes com desfecho desfavorável entre randomização e dia 14; Evolução da carga viral entre dia 0 e dia 14; Taxa de mortalidade por todas as causas no dia 14 e Taxa de mortalidade por todas as causas no dia 28; Taxa de pacientes com desfecho desfavorável entre randomização e dia 28; Taxa de uso de ventilação mecânica no dia 14; Taxa de uso de ventilação mecânica no	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
							dia 28; Taxa de admissão em UTI no dia 14; Taxa de admissão em UTI no dia 28; Dias de hospitalização por qualquer causa entre dia 0 e dia 14 (e 16 outros)	
NCT04374903	Ainda não recrutando	I: 01/05/2020 T: 01/09/2020	ECR	COVID-19 (58)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Hidroxiclороquina + Sirolimus	Tempo até melhora clínica; Falha clínica definida como morte ou necessidade de intubação e VM; Efeitos adversos; Prolongamento do intervalo QT; Falha de continuar a terapia alocada; Tempo até negatificação viral.	King Hussein Cancer Center
NCT04370782	Recrutando	I: 28/04/2020 T: 31/12/2020	ECR IV	COVID-19 (750)	Hidroxiclороquina + Azitromicina + Sulfato de zinco	Hidroxiclороquina + Zinco + Dociclina	Tempo até resolução dos sintomas a partir do baseline; Número de participantes hospitalizados e/ou necessitando visitas à emergência recorrentes; Tempo de internação em UTI; Ventilação mecânica; Severidade dos	St. Francis Hospital, New York

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
							sintomas; Número de participantes com eventos adversos pela terapia; número de participantes com prolongamento do QTc > 500ms.	
NCT04392128	Ainda não recrutando	I: 12/05/2020 T: 31/01/2021	ECR II	COVID-19 com Malignidade Hematológica (114)	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Placebo	Redução da carga viral em 5 dias; Evolução clínica; Proporção de pacientes progredindo para forma severa de COVID-19; Mortalidade; Avaliação da queda de carga viral; Tolerância ao tratamento; Avaliação da soroconversão; estudo imunológico de NK; Duração da hospitalização; Impacto do tratamento em estudo no tratamento da doença hematológica (+3 desfechos)	Institut de Cancerologie Strasbourg Europe
NCT04390594	Ainda não recrutando	I: 1/06/2020 T: 1/06/2021	ECR III	COVID-19 (258)	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Hidroxicloroquina	Carga viral de SARS-CoV-2; estado vital; Proporção de pacientes com eventos adversos	Institut Pasteur de Dakar; Fann Hospital,

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
							graves durante o estudo; duração da hospitalização; duração da hospitalização em unidade de ressuscitação; duração da oxigenoterapia; escore SOFA rápido máximo durante a hospitalização;	Senegal; Ministry of Health, Senegal; Diamniadio Children Hospital, Senegal; Dalal Jamm Hospital, Senegal; Epicentre, Paris, France.
NCT04373733	Ainda não recrutando	I: 01/05/2020 T: 31/03/2021	ECR III	COVID-19 (450)	Hidroxicloroquina + Azitromicina + Sulfato de Zinco + Cuidados Usuais	Favipiravir + Cuidados Usuais  Cuidados Usuais	Tempo até melhora de dois pontos em escala ordinal categórica de 7 pontos; Estado clínico em uma escala ordinal categórica de 7 pontos (dia 7); Estado clínico em uma escala ordinal categórica de 7 pontos (dia 14); Sobrevida global; Tempo até melhora de 2 pontos no escore NEWS; Tempo até melhora de 2 pontos no escore NEWS para temperatura; Tempo até melhora de 2 pontos no escore NEWS para frequência cardíaca; Tempo até	Chelsea and Westminster NHS Foundation Trust; NEAT ID Foundation; FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.; Imperial College London; Universitaire Ziekenhuizen Leuven

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
							melhora de 2 pontos no escore NEWS para frequência respiratória; Tempo até melhora de 2 pontos no escore NEWS para saturação de O <sub>2</sub> ; Admissão em UTI; (+4 desfechos)	
NCT04374019	Recrutando	I: 01/05/2020 T: 05/2021	ECR II	COVID Sars-CoV2	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Hidroxicloroquina Hidroxicloroquina + Ivermectin Mesilato de camostat	Deterioração clínica; Mudança na carga viral; Taxa de falência de órgãos; Progressão para UTI ou VM; Mudança no estado clínico; Mortalidade; Taxa de eventos adversos graves; Dias livre de oxigênio; Dias livre de ventilador; Dias livre de vasopressor; (+5 desfechos)	Susanne Arnold; University of Kentucky
NCT04383717	Ainda não recrutando	I: 05/05/2020 T: 30/10/2020	ECR III	Infecção do sistema respiratório - COVID-19 confirmada por PCR (60)	Levamisol + isoprinosina	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Febre induzida pela COVID-19; Dispneia induzida pela COVID-19; carga viral de COVID-19; <i>clearance</i> laboratorial de proteína C reativa em mg/L;	Cairo University

Legenda: COVID-19, Doença do Coronavírus 2019; ECR, Ensaio Clínico Randomizado; SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; VM: ventilação mecânica; QTc: intervalo QT corrigido.



**Apêndice 5.** Tabela com sumário dos resultados e certeza no conjunto de evidências.

Avaliação da certeza							Número de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	hidroxicloroquina/cloroquina + azitromicina	não utilizar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Negativação de detecção viral (PCR)</b>												
6	estudo observacional <sup>a</sup>	grave <sup>b</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	Efeito combinado em meta-análise de proporções incluindo 5 estudos observacionais estima uma taxa de negativação viral de 72,18% (IC95% 20,4 – 96,3%, I <sup>2</sup> 96%) em 3 a 10 dias de seguimento. Parece haver uma influência do momento da avaliação do desfecho sobre a taxa de negativação viral. <sup>c</sup>		⊕○○○	MUITO BAIXA	IMPORTANTE	
<b>Mortalidade por todas as causas</b>												
8	estudo observacional	grave <sup>a,b</sup>	não grave	não grave	grave	nenhum	Efeito combinado em meta-análise de proporções incluindo 7 estudos observacionais aponta uma taxa de mortalidade de 5,62% (IC95% 1,67 – 17,26%) com heterogeneidade muito elevada (I <sup>2</sup> 98%). <sup>d</sup>		⊕○○○	MUITO BAIXA	CRÍTICO	
<b>Eventos cardiovasculares (parada cardíaca, morte súbita)</b>												
3	estudo observacional	Grave <sup>e</sup>	não grave	não grave	não grave	nenhum	Million et al., 2020: Não foram verificados eventos cardíacos arritmicos ou morte súbita.  Rosenberg et al., 2020: 114/735 (15,5%) pacientes que receberam HQC+AZT apresentaram parada cardíaca, em comparação com 37/271 (13,7%) que receberam HCQ, 13/211 (6,2%) do grupo AZT e 15/221 (6,8%) dos pacientes que não receberam nenhuma destas drogas.  Saleh et al., 2020: Morte arritmogênica não foi observada.		⊕○○○	MUITO BAIXA	CRÍTICO	

**Morbidade cardiovascular (arritmias, fibrilação atrial, alongamento QTc, insuficiência cardíaca)**

Avaliação da certeza							№ de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	hidroxicloroquina/cloroquina + azitromicina	não utilizar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
8	estudo observacional	grave <sup>e,f</sup>	não grave	não grave	não grave	forte associação	<p>Meta-análise para mudança de QTc <math>\geq</math> 60ms incluiu 6 estudos observacionais e estimou uma proporção média de ocorrência deste desfecho de 8,9% (IC95% 3,5 – 20,9%, I<sup>2</sup> 96%).</p> <p>Meta-análise para proporção de pacientes apresentando QTc <math>\geq</math> 500ms, incluindo 5 estudos observacionais, estimou uma proporção média de observação deste desfecho de 15,0% (IC95% 9,5 – 23,0%, I<sup>2</sup> 56%). <sup>g,h</sup></p> <p>Mercurio et al., 2020: 1 paciente em uso de HCQ+AZT interrompeu o uso do tratamento por prolongamento de QTc (499 ms) desenvolveu TdP 3 dias depois e subsequentemente desenvolveu outras arritmias ventriculares que foram tratadas com lidocaína.</p> <p>Rosenberg et al., 2020: Arritmia foi registrada em 150/735 (20,4%) dos pacientes que receberam HCQ+AZT apresentaram arritmia, 44/271 (16,2%) do grupo HCQ, 23/211 (10,9%) do grupo AZT e 13/221 (5,9%) do grupo que não recebeu nenhuma destas drogas.</p> <p>Saleh et al., 2020: Não houveram casos de prolongação do QT levando à TdP. Necessidade de descontinuação de HCQ por prolongamento do QT ocorreu em 7 (3,5%) dos pacientes no total.</p> <p>Bessière et al., 2020: Não houve registro de arritmia ventricular ou TdP. Tratamento com HCQ foi interrompido em 7/40 (17,5%) dos pacientes por anormalidades no ECG.</p>			⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO	

IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo

#### Explicações

- a. Borba et al., 2020 é um ECR, avaliaram HCQ 600 bid versus HCQ 450 bid (ambos os braços com associação com AZT), em pacientes com COVID-19 confirmada ou suspeita, havendo interrupção precoce no grupo de dose alta por aumento de mortalidade.
- b. Gautret et al., 2020a possui risco sério de viés para vários domínios considerados na avaliação. Outros estudos
- c. Borba et al., 2020 (ECR): 6/27 (22,2%) dos pacientes apresentaram negatificação viral no 5º dia após início do tratamento.
- d. Borba et al., 2020 (ECR): reporta uma taxa de mortalidade geral de 13,5% (IC95% 6,9-23,0%)
- e. Rosenberg et al., 2020 apresenta risco de viés sério para mais de um domínio considerado na avaliação.
- f. A maioria dos estudos que avaliou ECG apresenta risco moderado/sério de viés, pois o desfecho, e sua avaliação na amostra poderia ser influenciado pelo conhecimento do tratamento conduzido.
- g. Borba et al., 2020 (ECR): 11/73 pacientes tratados com alta e baixa doses de cloroquina + ceftriaxona + azitromicina apresentaram um intervalo QTc > 500ms.
- h. Chang et al., 2020: Ao longo de 295 pacientes-dia, houve 28 alertas urgentes para 18 (15,4%) pacientes. A fibrilação atrial com resposta ventricular rápida foi a mais comum (15, 53,6%). Houve cinco (17,9%) alertas para QTc > 500ms.

#### Apêndice 6. Tabela da Evidência à Decisão do webapp GRADEpro.

Efeitos desejáveis		
Quão substanciais (considerados importantes) são os efeitos esperados desejáveis		
JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Não relevante</li> <li>○ Pequeno</li> <li>○ Moderado</li> <li>○ Grande</li> <li>● Há variabilidade</li> <li>○ Não é possível dar uma resposta</li> </ul>	<p><b>Efeitos desejáveis</b></p> <p><u>Negatificação de detecção viral (PCR)</u></p> <p>Cinco estudos observacionais avaliaram esse desfecho. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido a risco de viés e imprecisão.</p> <p>Efeito combinado em metanálise de proporções incluindo 5 estudos observacionais estima uma taxa de negatificação viral de 72,18% (IC95% 20,4 – 96,3%, I<sup>2</sup> 96%) em 3 a 10 dias de seguimento. Parece haver uma influência do momento da avaliação do desfecho sobre a taxa de negatificação viral.</p> <p><u>Mortalidade por todas as causas</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Deve-se ter cautela ao usar cloroquina ou hidroxicloroquina em associação com azitromicina, pois pode aumentar o risco de complicações cardíacas, provavelmente pelo efeito sinérgico de prolongar o intervalo QT.</li> <li>● Segundo a OMS, no paciente com suspeita de Covid-19, deve-se realizar a administração de antimicrobianos empíricos apropriados dentro de 1 hora após a identificação da sepse (Rhodes et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med.)</li> </ul>

	<p>Sete estudos de coorte avaliaram esse desfecho. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido a risco de viés e inconsistência.</p> <p>Efeito combinado em meta-análise de proporções incluindo 7 estudos observacionais aponta uma taxa de mortalidade de 5,62% (IC95% 1,67 – 17,26%) com heterogeneidade muito elevada (<math>I^2</math> 98%).</p> <p>Rosenberg et al., 2020, em análise ajustada para potenciais confundidores, reporta que o risco de mortalidade hospitalar em pacientes que receberam hidroxicloroquina + azitromicina não foi significativamente maior que o de pacientes que não receberam nenhuma das duas medicações (HR 1,35, IC95% 0,76 – 2,40), assim como não foi maior que pacientes recebendo apenas azitromicina (HR 1,92, IC95% 11,1 – 23,9%).</p> <p>Borba et al., 2020: ECR randomizado pacientes em uso de altas doses (600mg CQ duas vezes ao dia por 10 dias ou dose total 12g) versus dosagem mais baixa (450 mg por 5 dias, duas vezes ao dia apenas no primeiro dia ou dose total de 2,7 g). Estudo interrompido prematuramente. Com a associação de cloroquina + ceftriaxona + azitromicina observou-se uma taxa de mortalidade geral de 13,5% (IC95% = 6,9-23,0%).</p>	
<p><b>Efeitos indesejáveis</b> Quão substanciais (considerados importantes) são os efeitos esperados indesejáveis?</p>		
<p><b>JULGAMENTO</b></p>	<p><b>EVIDÊNCIAS DE PESQUISA</b></p>	<p><b>CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS</b></p>

<ul style="list-style-type: none"><li>● Grande</li><li>○ Moderado</li><li>○ Pequeno</li><li>○ Não relevante</li><li>○ Varia</li><li>○ Não é possível dar uma resposta</li></ul>	<p><b>Nenhum ECR foi encontrado</b> avaliando a efetividade da associação de hidroxicloroquina/cloroquina com azitromicina.</p> <p><b>Efeitos indesejáveis</b></p> <p><u>Mortalidade cardiovascular</u></p> <p>Uma coorte não incluída nesta revisão avaliou esse desfecho. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido a evidência indireta.</p> <p>Uma análise retrospectiva com 130 mil pacientes com artrite reumatóide mostrou um risco de morte cardiovascular 119% maior em 30 dias (HR2,19 [1,22-3,94] com a associação de hidroxicloroquina + azitromicina em comparação com hidroxicloroquina + azitromicina + amoxicilina.</p> <p><u>Eventos cardiovasculares</u></p> <p>Million et al., 2020: Não foram verificados eventos cardíacos arritmicos ou morte súbita.</p> <p>Rosenberg et al., 2020: 114/735 (15,5%) pacientes que receberam HQC+AZT apresentaram parada cardíaca, em comparação com 37/271 (13,7%) que receberam HCQ, 13/211 (6,2%) do grupo AZT e 15/221 (6,8%) dos pacientes que não receberam nenhuma destas drogas.</p> <p>Saleh et al., 2020: Morte arritmogênica não foi observada.</p> <p><u>Morbidade cardiovascular</u></p>	
---	---	--

	<p>Dez estudos de coorte avaliaram esse desfecho além de um ECR e um estudo de coorte externo à revisão sistemática. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido a risco de viés, inconsistência e evidência indireta.</p> <p>Meta-análise para mudança de QTc <math>\geq</math> 60ms incluiu 6 estudos observacionais e estimou uma proporção média de ocorrência deste desfecho de 8,9% (IC95% 3,5 – 20,9%, I<sup>2</sup> 96%).</p> <p>Metanálise para proporção de pacientes apresentando QTc <math>\geq</math> 500ms, incluindo 5 estudos observacionais, estimou uma proporção média de observação deste desfecho de 15,0% (IC95% 9,5 – 23,0%, I<sup>2</sup> 56%).</p> <p>Borba et al., 2020 (ECR): 11/73 (25%) pacientes tratados com alta e baixa doses de cloroquina + ceftriaxona + azitromicina apresentaram um intervalo QTc &gt; 500ms.</p> <p>Chang et al., 2020: Ao longo de 295 pacientes-dia, houve 28 alertas urgentes para 18 (15,4%) pacientes. A fibrilação atrial com resposta ventricular rápida foi a mais comum (15, 53,6%). Houve cinco (17,9%) alertas para QTc &gt; 500ms.</p> <p>Mercuro et al., 2020: 1 paciente em uso de HCQ+AZT interrompeu o uso do tratamento por prolongamento de QTc (499 ms) desenvolveu TdP 3 dias depois e subsequentemente desenvolveu outras arritmias ventriculares que foram tratadas com lidocaína.</p> <p>Rosenberg et al., 2020: Arritmia foi registrada em 150/735 (20,4%) dos pacientes que receberam HCQ+AZT apresentaram arritmia, 44/271 (16,2%) do grupo HCQ, 23/211 (10,9%) do grupo AZT e 13/221 (5,9%) do grupo que não recebeu nenhuma destas drogas.</p> <p>Saleh et al., 2020: Não houveram casos de prolongação do QT levando à TdP. Necessidade de descontinuação de HCQ por prolongamento do QT ocorreu em 7 (3,5%) dos pacientes no total.</p>	
--	--	--

	<p>Bessièrre et al., 2020: Não houve registro de arritmia ventricular ou TdP. Tratamento com HCQ foi interrompido em 7/40 (17,5%) dos pacientes por anormalidades no ECG.</p> <p>Lane et al., 2020: Uma análise retrospectiva com 130 mil pacientes com artrite reumatóide mostrou aumento no risco de angina (HR 1,15 [IC 95% 1,05-1,26]) e insuficiência cardíaca (HR 1,22 [IC 95% 1,02-1,45]) com associação de hidroxiclороquina + azitromicina.</p>	
<p><b>Certeza da evidência</b> Qual é a certeza geral da evidência dos efeitos?</p>		
<b>JULGAMENTO</b>	<b>EVIDÊNCIAS DE PESQUISA</b>	<b>CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS</b>
<p><input type="radio"/> Muito baixo</p> <p><input checked="" type="radio"/> Baixo</p> <p><input type="radio"/> Moderado</p> <p><input type="radio"/> Alto</p> <p><input type="radio"/> Nenhum estudo incluído</p>	<p>Certeza da evidência baixa devido a risco de viés, inconsistência e imprecisão.</p>	
<p><b>Recursos necessários</b> Quão grande são os requisitos de recursos (custos)?</p>		
<b>JULGAMENTO</b>	<b>EVIDÊNCIAS DE PESQUISA</b>	<b>CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandes custos</li> <li>○ Custos moderados</li> <li>○ Necessidade de recursos similares</li> <li>○ Economia moderada</li> <li>○ Grande economia</li> <li>● Há variabilidade</li> <li>○ Não é possível dar uma resposta</li> </ul>	<p>Azitromicina 500 mg VO - 7 dias. Preço: R\$ 3,43 (R\$ 0,49 preço unitário - Banco de Preços).</p> <p>Azitromicina 500 mg IV - 7 dias. Preço: R\$ 106,61 (R\$ 15,23 preço unitário - Banco de Preços).</p> <p>400 mg hidroxicloroquina: Valor unitário R\$1,37 250 mg cloroquina: Valor unitário R\$0,47</p>	
<p><b>Viabilidade</b> A intervenção é viável para implementar?</p>		
JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Não</li> <li>○ Provavelmente não</li> <li>○ Provavelmente sim</li> <li>○ Sim</li> <li>○ Há variabilidade</li> <li>● Não é possível dar uma resposta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Profissionais: medo de risco de arritmia, em especial paciente ambulatorial</li> <li>- Uso aceitável e parece ser melhor tolerado</li> <li>- Medicamento disponível e de fácil manejo</li> </ul>	