

## 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).*

- 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 hidroxycloquina/cloroquina e azitromicina para Covid-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/06/02/associacao-hidroxycloquina-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, 29 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 9 de junho de 2020. **Resultados:** Após o processo de seleção, foram identificados 14 estudos e 25 protocolos de estudos clínicos em andamento. O efeito documentado da associação hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina ainda é bastante incerto, especialmente para negatização viral e mortalidade por todas as causas. Alguns 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 hidroxicloroquina/cloroquina 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 hidroxicloroquina/cloroquina 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 hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina no tratamento de pacientes com Covid-19.

## PERGUNTA ESTRUTURADA (acrônimo PICOS)

A associação hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina é eficaz e segura no tratamento da Covid-19?

- P (população): Paciente com diagnóstico de Covid-19
- I (intervenção): associação hidroxicloroquina/cloroquina 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) Comparador

Hidroxicloroquina isolada, azitromicina isolada, controle ou outra intervenção para COVID-19

(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, séries de casos com comparação entre intervenções e  $n > 10$  em cada grupo.

### Critérios para exclusão de estudos

Estudos experimentais pré-clínicos, estudos em animais relatos e séries de casos. Estudos com publicação retirada pelos autores e estudos com problemas de autorização em comitê de ética foram excluídos. 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 9 de junho 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.

### Metanálises

Foram conduzidas metanálises para os desfechos de mortalidade por todas as causas, negatização viral, prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc)  $\geq 60$ ms ou ocorrência de QTc  $\geq 500$ ms.

Para o desfecho mortalidade, medidas de associação ajustadas (hazard ratio [HR], RR ou odds ratio [OR]) para o efeito de (hidroxi)cloroquina + azitromicina em comparação com controle (sem nenhuma destas intervenções) foram metanalisadas, utilizando a transformação log normal pelo método inverso da variância, seguindo o modelo de efeitos randômicos. Para os estudos que apresentaram apenas medida de OR ajustado, os valores foram convertidos em RR seguindo a equação proposta por Zhang e Yu (1998)<sup>9</sup>, que permite estimar RR a partir do OR e risco observado nos controles. Sabendo que esta equação tende a superestimar o risco<sup>10</sup>, foi conduzida análise de sensibilidade com a remoção de estudos convertidos. Em análise primária, HR e RR foram considerados intercambiáveis, mas estudos reportando HR foram analisados separadamente em análise de sensibilidade. Resultados para estas análises foram apresentados como HR com IC95%.

As análises para os demais desfechos foram conduzidas utilizando o método Mantel-Haenszel e seguiram o modelo de efeitos randômicos. Os resultados foram apresentados como risco relativo (RR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%), para (hidroxi)cloroquina + azitromicina em comparação com controle (sem nenhuma destas intervenções) ou outros comparadores avaliados nos estudos. 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. Todas as análises foram conduzidas no software estatístico R (versão 3.6.1), utilizando o pacote estatístico 'meta'<sup>11</sup>.

### Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

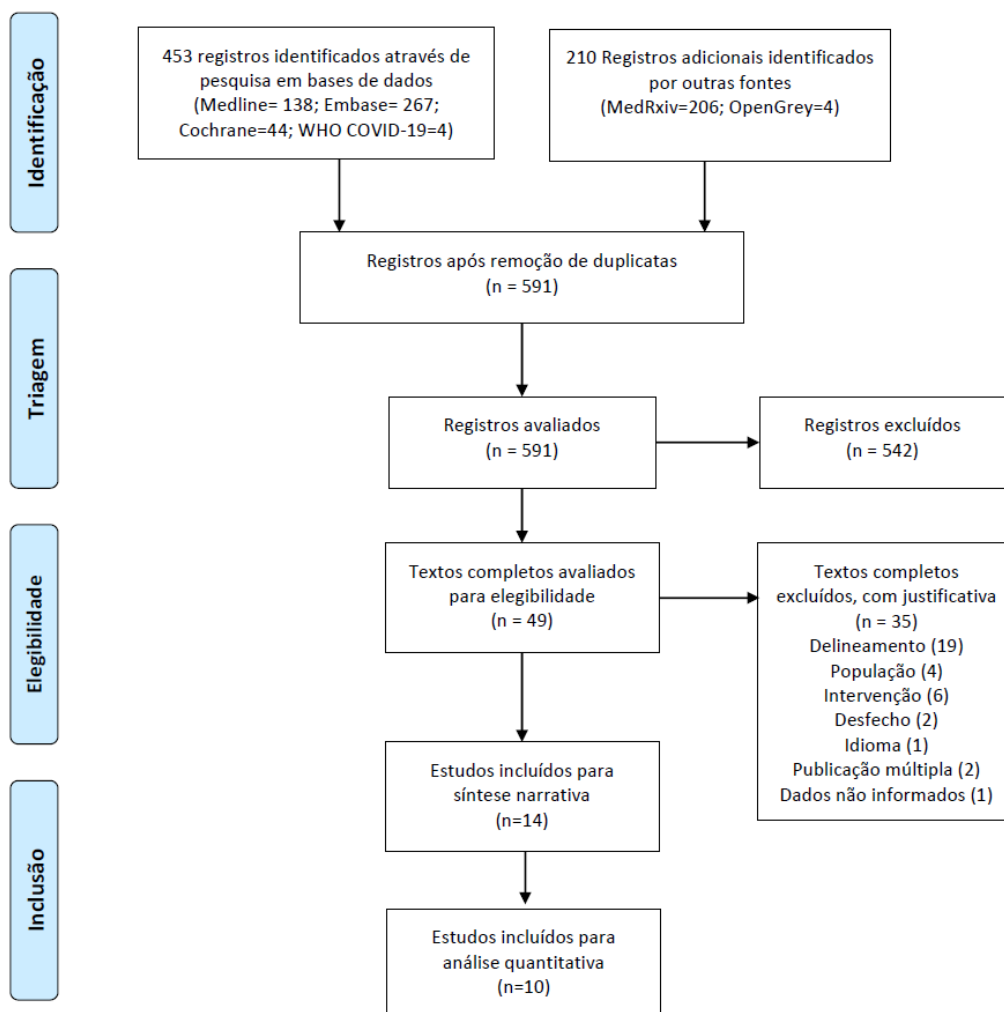


Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida foi utilizada a abordagem GRADE <sup>12</sup> e construída uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos por meio da plataforma GRADEpro GDT.

## RESULTADOS

### Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 663 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 72 referências duplicadas (referências idênticas) e 542 referências que não estavam de acordo com a PICO, após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A leitura do texto completo das 49 referências selecionadas confirmou a elegibilidade de 14<sup>4,13-25</sup>, e excluiu 35<sup>26-60</sup> referências (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 14 estudos incluídos representam:

- Um ensaio clínico randomizado (Borba et al., 2020<sup>14</sup>)
- Um ensaio clínico não randomizado (Gautret et al., 2020a<sup>4</sup>)
- Um coorte prospectivo (Saleh et al., 2020<sup>24</sup>)
- Dez coortes retrospectivos (Carlucci et al., 2020<sup>15</sup>, Hraiech et al., 2020<sup>16</sup>, Ip et al., 2020<sup>17</sup>, Kim et al., 2020<sup>18</sup>, Kuderer et al., 2020<sup>19</sup>, Magagnoli et al., 2020<sup>20</sup>, Mercurio et al., 2020<sup>21</sup>, Rogado et al., 2020a<sup>22</sup>, Rosenberg et al., 2020<sup>23</sup>, Singh et al., 2020<sup>25</sup>)
- Uma série de casos (Bessière et al., 2020<sup>13</sup>)

Além de 25 estudos clínicos em andamento identificados em plataforma de registro de estudos clínicos (**Apêndice 4**).

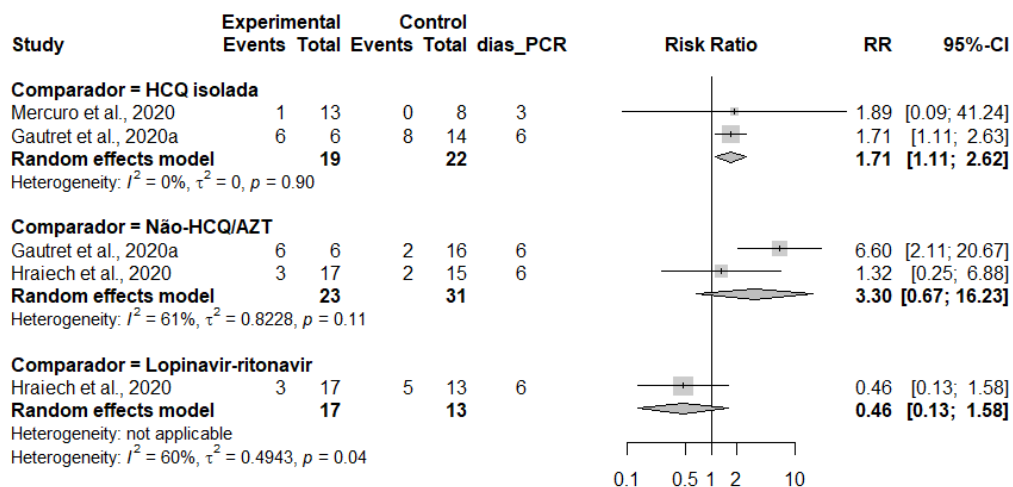
## Resultados dos estudos incluídos

Foram conduzidas metanálises 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), assim como necessidade de VM. Todas as análises incluíram apenas pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19.

O estudo de Borba et al., 2020 não foi incluído em nenhuma metanálise 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.

### *Negatificação da carga viral*

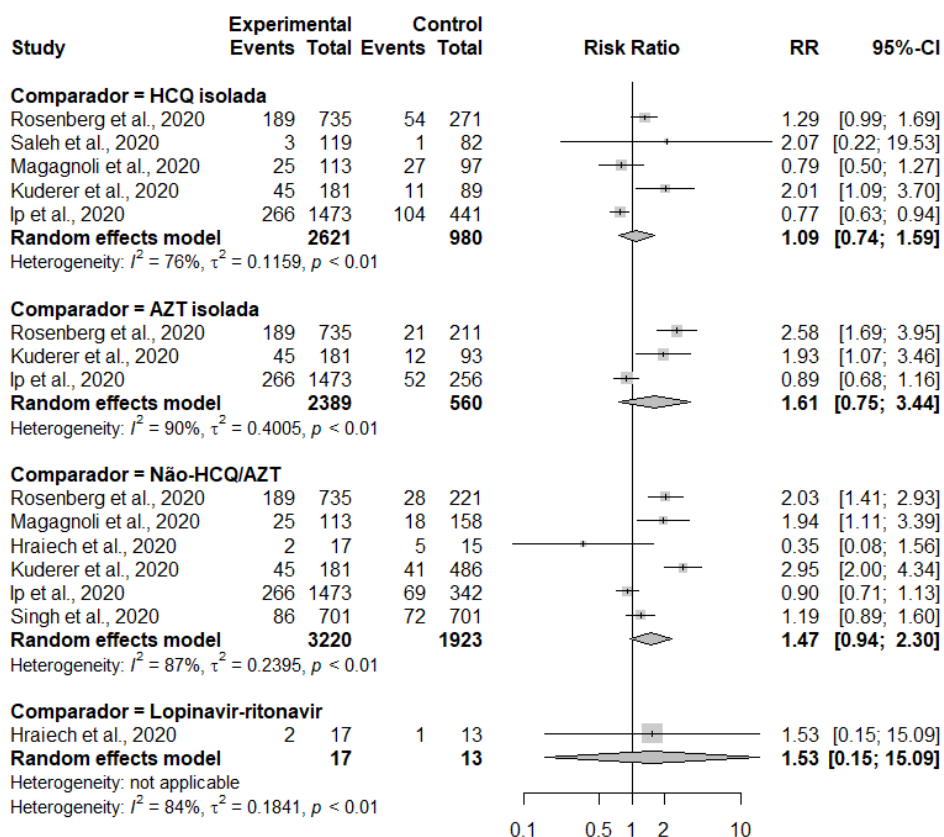
Em relação à negatificação de detecção, três estudos foram incluídos, dois com avaliação em 6 dias e um com avaliação em 3 dias. Em comparação com hidroxiclороquina isolada, a probabilidade de negatificação da PCR em 3-6 dias foi significativamente maior no grupo com associação entre hidroxiclороquina e azitromicina (RR 1,71, IC95% 1,11 a 2,62,  $I^2$  0%, **Figura 2**), mas não demonstrou diferença significativa em comparação com não uso destas medicações (RR 3,30, IC95% 0,67 a 16,23,  $I^2$  61%, **Figura 2**) com alta heterogeneidade. Digno de nota, nestas análises foram incluídos resultados para o subgrupo de pacientes do estudo de Gautret e col., 2020a que foi tratado com a combinação de HCQ+AZT em comparação com o subgrupo tratado apenas com HCQ ou com o grupo que não foi alocado para HCQ, sendo uma análise exploratória dos desfechos observados neste estudo que foram combinadas com resultados de estudos observacionais. Apenas um estudo apresenta lopinavir-ritonavir como comparador, não sendo verificada diferença significativa entre as intervenções (RR 0,46, IC95% 0,13 a 1,58,  $I^2$  NA, **Figura 2**). Dos pacientes incluídos no estudo de Borba et al., 2020<sup>14</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 negativação viral para comparação entre HCQ+AZT e grupos comparadores disponíveis, dados não-ajustados.

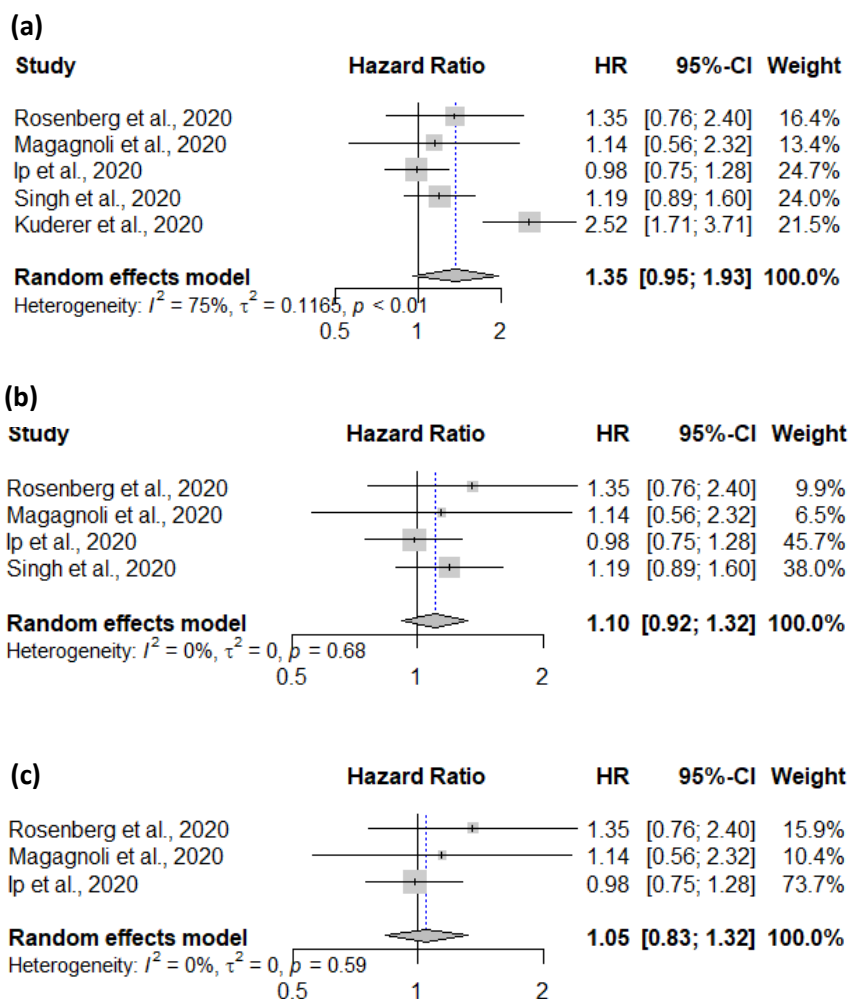
#### *Mortalidade por todas as causas*

Para o desfecho mortalidade por todas as causas, sete estudos foram incluídos. O uso de (hidroxi)cloroquina + azitromicina não apresentou diferença significativa quanto ao risco de morte, sem considerar ajustes por potenciais confundidores, em nenhuma das comparações avaliadas, com alta heterogeneidade em todas as análises (**Figura 3**). 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>14</sup>.



**Figura 3.** Forest-plot para mortalidade por todas as causas para comparação entre HCQ+AZT e grupos comparadores disponíveis, dados não-ajustados.

Metanálise agrupando medidas de associação ajustadas por potenciais confundidores, ou reportadas para coortes com pareamento entre grupos, não identificou diferença significativa entre tratamento com hidroxicloroquina ou cloroquina + azitromicina em comparação com não utilizar nenhuma destas intervenções, com alta heterogeneidade (HR 1,35, IC95% 0,95 a 1,93,  $I^2$  75%, Figura 4a). Análise de sensibilidade removendo estudo com OR convertido em RR também não indicou diferença significativa quanto ao risco de morte, com explicação de toda heterogeneidade observada (HR 1,10, IC95% 0,92 a 1,32,  $I^2$  0%, Figura 4b). Análise de sensibilidade adicional mantendo apenas estudos que reportaram HR ajustado, também não verificou benefício do tratamento quanto à mortalidade (HR 1,05, IC95% 0,83 a 1,32,  $I^2$  0%, Figura 4c).



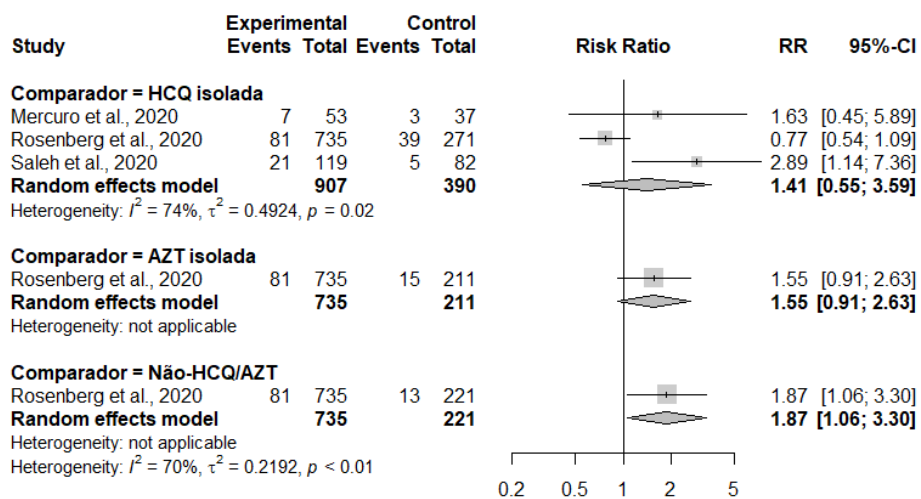
**Figura 3.** Forestplot para mortalidade por todas as causas para comparação entre HCQ+AZT e grupos comparadores disponíveis, dados ajustados. (a) Análise incluindo HR, RR ou OR convertido em RR; (b) análise de sensibilidade excluindo OR convertido; (c) análise de sensibilidade apenas com estudos que reportaram HR.

### Desfechos cardiovasculares

Em relação aos desfechos cardiovasculares, cinco estudos foram incluídos<sup>13,14,21,23,24</sup>. Dois estudos reportam resultados para eventos cardiovasculares. Na coorte de Rosenberg et al., 2020<sup>23</sup>, 15,5% dos pacientes que receberam hidroxicloroquina + azitromicina apresentaram parada cardíaca, enquanto o mesmo foi reportado para 13,7% dos pacientes que receberam apenas hidroxicloroquina, 6,2% dos pacientes que receberam apenas azitromicina e 6,8% dos pacientes que não receberam nenhuma destas drogas. Saleh et al., 2020<sup>24</sup> reportam que não foram observadas mortes de causa arritmogênica. Rosenberg et al., 2020<sup>23</sup> registraram arritmia

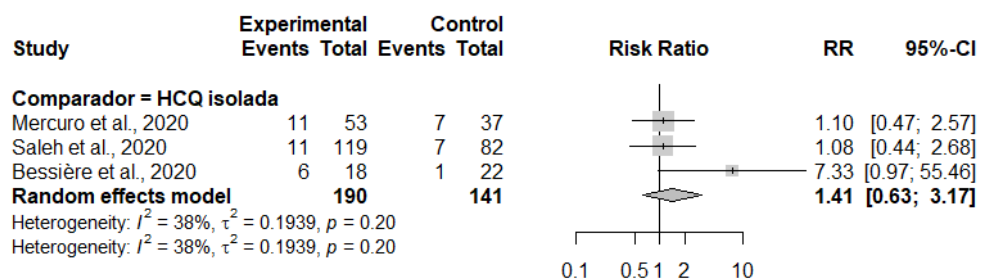
em 20,4% dos pacientes que receberam HCQ+AZT em comparação com 16,2% do grupo HCQ, 10,9% do grupo AZT e 5,9% do grupo que não recebeu nenhuma destas drogas.

Adicionalmente, Torsade de pointes foi observada em um paciente, que posteriormente desenvolveu outras arritmias ventriculares no estudo de Mercurio et al., 2020<sup>21</sup>. Dois outros estudos reportam que não foram registradas Torsade de pointes<sup>13,24</sup>. Quatro estudos<sup>13,14,21,24</sup> observaram prolongamento do intervalo QT em alguns pacientes na associação de hidroxicloroquina/cloroquina + azitromicina, com proporção variando de menos de 1%<sup>48</sup> até 23%<sup>31</sup>. Meta-análise para mudança de QTc  $\geq$  60ms incluiu 3 estudos, na qual não se identificou diferença significativa para hidroxicloroquina/cloroquina + azitromicina em comparação com hidroxicloroquina isolada (HR 1,41, IC95% 0,55 a 3,59, I<sup>2</sup> 74%, **Figura 5**). Apenas um estudo apresenta comparação entre o uso de hidroxicloroquina + azitromicina em comparação com azitromicina isolada (HR 1,55, IC95% 0,91 a 2,63, I<sup>2</sup> não se aplica, **Figura 5**), sem diferença significativa, e em comparação com não-uso destas medicações, verificando diferença significativa com aumento do risco de prolongamento do intervalo QT (HR 1,87, IC95% 1,06 a 3,30, I<sup>2</sup> não se aplica, **Figura 5**).



**Figura 5.** Forest-plot para aumento do intervalo QTc  $\geq$  60ms para comparação entre HCQ+AZT e grupos comparadores disponíveis, dados sem ajuste.

A metanálise para risco de QTc  $\geq$  500ms, incluindo 3 estudos, não identifica diferença significativa entre uso de hidroxicloroquina + azitromicina em comparação com pacientes tratados apenas com hidroxicloroquina (RR 1,41, IC95% 0,63 a 3,17, I<sup>2</sup> 38%, **Figura 6**)



**Figura 6.** *Forest plot* para elevação de QTc  $\geq 500$ ms para comparação entre HCQ+AZT e grupos comparadores disponíveis, dados sem ajuste.

O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados dos 14 estudos incluídos. Os detalhes dos 25 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>	
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 negatificação em PCR em comparação com 8/14 (57,1%) dos que receberam apenas HCQ no sexto dia após inclusão. 2/16 (12,5%) dos pacientes no grupo controle apresentaram negatificação viral.</li> </ul>	Público (governo francês)

<p>Mercuro et al., 2020</p>	<p>Coorte retrospectivo</p>	<p>Pacientes hospitalizados com diagnóstico de Covid-19 (n=90)</p>	<p>HCQ 400mg 2x/dia no dia 1 e 400mg/dia nos dias 2 a 5) associada ou não à AZT (dose não descrita)</p>	<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> <li>• 11/53 (21%) dos pacientes em uso de HCQ+AZT apresentaram QTc ≥ 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 ≥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</li> </ul>	<p>NI</p>
-----------------------------	-----------------------------	--	---	---	-----------

				pacientes do grupo HCQ+AZT (7,7%) e 0/8 (0%) do grupo HCQ, tiveram resultados negativos.	
Rosenberg et al., 2020	Coorte retrospectivo multicêntrico	Pacientes hospitalizados com diagnóstico de Covid-19 (n= 1438)	Hidroxiclороquina associada ou não à azitromicina, azitromicina isolada ou nenhum dos dois medicamentos	<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> <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:</li> </ul>	NI

				<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> <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> <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> </ul> </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 eventos ou alterações cardiovasculares foi significativamente maior nos grupos com HCQ: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Parada cardíaca (p&lt;0,001): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HCQ+AZT: 114/735 (15,5%),</li> <li>▪ HCQ: 37/271 (13,7%)</li> <li>▪ AZT: 13/211 (6,2%)</li> <li>▪ Não-HCQ/AZT: 15/221 (6,8%)</li> </ul> </li> <li>○ Anormalidade em ECG (arritmia/prolongamento QT, p&lt;0,001): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HCQ+AZT: 199/735 (27,1%),</li> <li>▪ HCQ: 74/271 (27,3%)</li> <li>▪ AZT: 34/211 (16,1%)</li> <li>▪ Não-HCQ/AZT: 31/221 (14,0%)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	
--	--	--	--	---	--

				<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Arritmia (<math>p &lt; 0,001</math>): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HCQ+AZT: 150/735 (20,4%),</li> <li>▪ HCQ: 44/271 (16,2%)</li> <li>▪ AZT: 23/211 (10,9%)</li> <li>▪ Não-HCQ/AZT: 23/221 (6,8%)</li> </ul> </li> <li>○ Prolongamento intervalo QT (<math>p = 0,006</math>) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HCQ+AZT: 81/735 (11,0%),</li> <li>▪ HCQ: 39/271 (14,4%)</li> <li>▪ AZT: 15/211 (7,1%)</li> <li>▪ Não-HCQ/AZT: 13/221 (5,9%)</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 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).</li> </ul>	
Saleh et al., 2020	Coorte prospectivo multicêntrico	Pacientes hospitalizados com Covid-19 (n=201)	Cloroquina (500mg, 2x/dia no dia 1 e 500mg/dia por 4 dias) ou hidroxicloroquina	<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 <math>58,5 \pm 9,1</math> anos e 57,2% eram homens.</li> </ul>	NI

			(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>• 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>• 5/82 (6,3%) dos pacientes que usaram (H)CQ isolada e 21/119 (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> <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)	Hidroxiclороquina (200mg, 2x/dia por 10 dias) com ou sem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 pacientes com idade mediana [IQR] de 68 [58,74] anos, 32 (80%) homens. 75% dos</li> </ul>	NI

			azitromicina (250mg/dia por 5 dias)	<p>pacientes necessitaram VMI e 63% necessitaram drogas vasoativas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 <math>\geq</math> 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 <math>\geq</math> 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>	
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 adição de Sulfato de Zinco (50mg 2x/dia por 5 dias)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCQ+AZT: 521 pacientes, idade média de 61,83<math>\pm</math>15,97, 61,4% do sexo masculino</li> <li>• HCQ+AZT+Zinco: 411 pacientes, idade média de 63<math>\pm</math>15,18, 64,3% do sexo masculino.</li> <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</li> </ul> </li> </ul>	NI



				<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> <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> <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> <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)	Hidroxicloroquina associada ou não à azitromicina ou não uso de hidroxicloroquina.	<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 (p = 0,003). <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> <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> </ul> </li> </ul>	NI
------------------------	----------------------	--	--	--	----

				<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Não-HCQ: 25/77 (11,4%)</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>	
Hraiech et al., 2020	Coorte retrospectivo	Pacientes com Covid-19 hospitalizados em UTI (n=45)	Hidroxicloroquina (600mg) + Azitromicina (500mg depois 250mg/dia) em comparação com Lopinavir-ritonavir (800mg/dia) ou controle.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCQ+AZT: 17 pacientes, com idade média de 60±17 anos, 88% do sexo masculino</li> <li>• Lopinavir-ritonavir: 13 pacientes, idade média de 62±13 anos, 69% do sexo masculino</li> <li>• Controle: 15 pacientes, com idade média de 60±16 anos, 73% do sexo masculino</li> <li>• Negativação de PCR em 6 dias após início do tratamento não diferiu significativamente entre os grupos (p=0,39) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: 3/17 (18%)</li> <li>○ Lopinavir-ritonavir: 5/13 (38%)</li> <li>○ Controle: 2/10 (20%)</li> </ul> </li> <li>• Negativação de PCR em 6 dias do desenvolvimento de SDRA não diferiu entre os grupos (p=0,14): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: 2/17 (12%)</li> <li>○ Lopinavir-ritonavir: 5/13 (38%)</li> <li>○ Controle: 2/15 (13%)</li> </ul> </li> <li>• Óbito em 6 dias após desenvolvimento de SDRA ocorreu apenas em 2/17 pacientes do grupo HCQ+AZT (22%), não sendo observados óbitos neste período nos demais grupos.</li> <li>• Em um seguimento em 38±7 dias, óbito foi observado em: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: 2/17 (22%)</li> </ul> </li> </ul>	Sem financiamento.

				<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lopinavir-ritonavir: 1/13 (8%)</li> <li>○ Controle: 5/15 (33%)</li> </ul>	
Kuderer et al., 2020	Coorte retrospectivo/prospectivo	Pacientes com câncer e Covid-19 (n=928)	Hidroxiclороquina + Azitromicina em comparação com Hidroxiclороquina isolada, Azitromicina isolada ou nenhum destes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 928 pacientes, com idade mediana de 66 (IIQ 57 a 76, 50% do sexo masculino; 82% apresentavam tumores sólidos, 22% malignidades hematológicas. 45% em remissão, 32% com câncer presente, respondendo a tratamento, 11% com câncer presente, doença progressiva. 60% sem tratamento nas 4 semanas prévias ao diagnóstico de COVID-19, 22% em terapia não-citotóxica. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: 181 pacientes (20%);</li> <li>○ HCQ isolada: 89 pacientes (10%);</li> <li>○ AZT isolada: 93 pacientes (10%);</li> <li>○ Não HCQ/AZT: 486 pacientes (52%);</li> <li>○ Incerto: 22 pacientes (2%);</li> <li>○ <i>Missing</i>: 57 pacientes (6%).</li> </ul> </li> <li>● Mortalidade em 30 dias: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: 45/181 (25%)</li> <li>○ HCQ: 11/89 (12%)</li> <li>○ AZT: 12/93 (13%)</li> <li>○ Não-HCQ/AZT: 41/486 (8%)</li> <li>○ Incerto: 7/22 (32%)</li> <li>○ <i>Missing</i>: 5/57 (9%)</li> </ul> </li> <li>● Desfecho composto de doença severa*: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: 86/181 (48%)</li> <li>○ HCQ: 32/89 (36%)</li> <li>○ AZT: 18/93 (20%)</li> <li>○ Não-HCQ/AZT: 39/486 (8%)</li> <li>○ Incerto: 8/22 (36%)</li> </ul> </li> </ul>	American Cancer Society, National Institutes of Health, e Hope Foundation for Cancer Research

				<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Missing</i>: 10/57 (18%)</li> <li>● Admissão à UTI: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: 53/181 (29%)</li> <li>○ HCQ: 18/89 (20%)</li> <li>○ AZT: 15/93 (16%)</li> <li>○ Não-HCQ/AZT: 39/486 (8%)</li> <li>○ Incerto: 2/22 (9%)</li> <li>○ <i>Missing</i>: 5/57 (9%)</li> </ul> </li> <li>● Necessidade de VM: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: 21/181 (28%)</li> <li>○ HCQ: 14/89 (16%)</li> <li>○ AZT: 14/93 (15%)</li> <li>○ Não-HCQ/AZT: 29/486 (6%)</li> <li>○ Incerto: 4/22 (18%)</li> <li>○ <i>Missing</i>: 4/57 (7%)</li> </ul> </li> <li>● Modelo de regressão logística univariável ou multivariável para mortalidade em 30 dias <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OR 3,42 (IC95% 2,14-5,45)</li> <li>▪ OR ajustado 2,93 (IC95% 1,79-4,79)</li> </ul> </li> <li>○ HCQ: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OR 1,43 (IC95% 0,71-2,90)</li> <li>▪ OR ajustado 1,06 (IC95% 0,51-2,20)</li> </ul> </li> <li>○ AZT: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OR 1,56 (IC95% 0,79-3,06)</li> <li>▪ OR ajustado 1,30 (IC95% 0,65-2,64)</li> </ul> </li> <li>○ Incerto: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OR 4,82 (IC95% 1,84-12,60)</li> <li>▪ OR ajustado 3,97 (IC95% 1,41-11,19)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>● Modelo de regressão logística univariável ou multivariável para desfecho composto de</li> </ul>	
--	--	--	--	---	--

				<p>severidade da doença para comparação das intervenções com não-HCQ/AZT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OR 4,44 (IC95% 3,03-6,50)</li> <li>▪ OR ajustado 6,06 (IC95% 3,78-9,71)</li> </ul> </li> <li>○ HCQ: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OR 2,73 (IC95% 1,66-4,48)</li> <li>▪ OR ajustado 2,06 (IC95% 1,18-3,60)</li> </ul> </li> <li>○ AZT: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OR 1,98 (IC95% 1,18-3,30)</li> <li>▪ OR ajustado 2,08 (IC95% 1,16-3,75)</li> </ul> </li> <li>○ Incerto: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ OR 2,78 (IC95% 1,12-6,89)</li> <li>▪ OR ajustado 1,93 (IC95% 0,71-5,23)</li> </ul> </li> </ul>	
Rogado et al., 2020a	Coorte retrospectivo	Pacientes com câncer e Covid-19 (n=45)	Hidroxiclороquina + azitromicina ou hidroxiclороquina isolada/ em combinação com outras intervenções	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 45 pacientes com câncer, com idade mediana de 71 (IIQ, 34-90), 66,7% do sexo masculino, 37,8% com câncer de pulmão.</li> <li>• Tratamentos para COVID-19: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: 18/45 (40%)</li> <li>○ Lopinavir-ritonavir+HCQ: 10 (22,2%)</li> <li>○ Lopinavir-ritonavir+HCQ+AZT: 4 (8,8%)</li> <li>○ HCQ isolada: 4/45 (4,4%)</li> <li>○ HCQ+AZT+corticosteroides: 2/45 (4,4%)</li> <li>○ HCQ+AZT+corticosteroides+tocilizumabe: 1/45 (2,2%)</li> </ul> </li> <li>• Combinação de hidroxiclороquina + azitromicina demonstrou melhor desfecho, com apenas 3/18 (12,5%) óbitos. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ OR ajustado 0,02, IC95% 0,01 a 0,73, p=0,003 (sem descrição do grupo comparador)</li> </ul> </li> </ul>	Sem financiamento para o estudo.

Ip et al., 2020	Coorte retrospectivo	Pacientes hospitalizados com Covid-19 (n=2512)	Hidroxicloroquina+ Azitromicina em comparação com Hidroxicloroquina isolada, Azitromicina isolada ou nenhuma destas ou tocilizumabe.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCQ (isolada ou com AZT): 1914 pacientes, idade mediana de 64 (IIQ, 53-75), 63% do sexo masculino. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 77% HCQ+AZT</li> <li>○ 23% HCQ isolada</li> <li>○ 1533 (83%) receberam 800mg no dia 1 e 400mg nos dias 2-5 (demais receberam 200mg 3x/dia [n=71, 4%], outros [n=299, 15%] ou missing [n=11, 1%])</li> <li>○ Duração mediana de HCQ de 5 dias (IIQ 4-5).</li> <li>○ Dias de sintomas até início do tratamento com HCQ de 5 dias (IIQ 2-9), com mediana de 1 (IQR 0-2) dias a partir da hospitalização</li> </ul> </li> <li>• Não-HCQ: 598 pacientes, idade mediana de 66 anos (IIQ, 52-80), 59,2% do sexo masculino.</li> <li>• Tocilizumabe na UTI: 134 pacientes, idade mediana 62 (IIQ 53-70) anos, 74% sexo masculino. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: 123/134 (94%)</li> </ul> </li> <li>• Não-tocilizumabe na UTI: 413 pacientes, 62% sexo masculino <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: 268/413 (65%)</li> </ul> </li> <li>• Mortalidade em 30 dias (modelo ajustado por escore de propensão) para intervenção em comparação com controle (não-HCQ/AZT): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+AZT: 266/1473 (18%) vs. 69/342 (20%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HR 0,98, IC95% 0,75-1,28, p=0,89</li> </ul> </li> <li>○ HCQ isolada: 104/441 (25%) vs. 69/342 (20%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HR 1,02, IC95% 0,83-1,27, p=0,83</li> </ul> </li> <li>○ AZT isolada: 52/256 (20%) vs. 69/342 (20%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HR 0,89, IC95% 0,72-1,10, p=0,28</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	Hackensack Meridian Health
-----------------	----------------------	--	--	---	----------------------------

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidade em 30 dias entre pacientes na UTI conforme uso de tocilizumabe (modelo ajustado por escore de propensão) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tocilizumabe vs. não-tocilizumabe: 61/134 (46%) vs. 236/413 (56%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HR 0,76, IC95% 0,57-1,00, p=0,053</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	
Kim et al., 2020	Coorte retrospectivo	Pacientes hospitalizados com Covid-19 (n=270)	Pacientes com COVID-19 moderada tratados com: Hidroxicloroquina (200mg 2x/dia) + antibióticos (Azitromicina [50mmg/dia, por 3 dias] + Cefixima [100mg, 2x/dia até remissão da pneumonia]) em comparação com Lopinavir-Ritonavir + antibióticos ou controle (nenhum destes).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 97 pacientes com COVID-19 moderada (analisados para tratamento)</li> <li>• 173 pacientes com COVID-19 leve ou assintomática (não analisados para tratamento)</li> <li>• HCQ+ATB: 22 pacientes, idade média de 42,5±15,1 anos, 95,5% do sexo feminino; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Uso de HCQ 8,9±2,1 dias</li> <li>○ Uso de azitromicina 3,4±1,9 dias</li> <li>○ Uso de cefepime 8,7±2,3 dias</li> </ul> </li> <li>• Lopinavir-ritonavir+ATB: 35 pacientes, idade média de 49±13,9 anos, 71,4% do sexo feminino; <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Uso de lopinavir-ritonavir 8,3±2,8 dias</li> <li>○ Uso de azitromicina 4,2±1,3 dias</li> <li>○ Uso de cefepime 8,9±2,5 dias</li> </ul> </li> <li>• Controle: 40 pacientes, idade média de 36,1±14,3 anos, 82,5% do sexo feminino. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ p=0,001 para idade entre grupos; p=0,74 para sexo entre grupos</li> <li>○ p=0,102 para idade e p=0,027 para sexo entre HCQ e lopinavir-ritonavir</li> </ul> </li> <li>• Tempo até negatificação viral</li> </ul>	Sem financiamento para o estudo.



				<ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+ATB vs. lopinavir-ritonavir+ATB: 15,3±3,8 dias vs. 19,1±5,7 dias <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HR 0,49, IC95% 0,28-0,87</li> </ul> </li> <li>○ HCQ+ATB vs. controle: 15,3±3,8 dias vs. 20,7±10,3 dias <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HR 0,44, IC95% 0,25-0,78</li> </ul> </li> <li>• Tempo de internação <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HCQ+ATB vs. lopinavir-ritonavir+ATB: 16,5±4,0 dias vs. 19,9±5,8 dias <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HR 0,53, IC95% 0,30-0,93</li> </ul> </li> <li>○ HCQ+ATB vs. controle: 16,5±4,0 dias vs. 20,7±7,8 dias <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HR 0,49, IC95% 0,28-0,87</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Nenhum óbito foi observado.</li> </ul>	
Singh et al., 2020	Coorte retrospectivo	Pacientes hospitalizados com Covid-19 (n=1820)	Hidroxiclороquina isolada ou em associação a azitromicina comparados com controles pareados.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HCQ com ou sem AZT: 910 pacientes, 62,17±16,81 anos, 54% do sexo masculino <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Associação com AZT: 799/910 (87,8%)</li> </ul> </li> <li>• Controle pareado: 910 pacientes, 62,55±17,62 anos, 55% do sexo masculino</li> <li>• HCQ+AZT (n=701) vs. Controle pareado (n=701) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mortalidade em 30 dias: 86/701 (12,27%) vs. 72/701 (10,27%), p=0,24 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RR 1,19 (IC94% 0,89 a 1,60)</li> <li>▪ RAR: 2,0% (IC95% -1,31% a 5,30%)</li> </ul> </li> <li>○ Ventilação mecânica: 40/701 (5,71%) vs. 41/701 (5,71%), p=0,91 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RR 0,976 (IC94% 0,64 a 1,49)</li> <li>▪ RAR: -0,14% (IC95% -2,58% a 2,30%)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	NI



*Legenda: AZT: azitromicina; HCQ: hidroxiclороquina; CQ: cloroquina; QTc: intervalo QT corrigido; UTI: unidade de terapia intensiva; VM: Ventilação mecânica. \* Morte, doença severa requerendo hospitalização; admissão para UTI; Ventilação mecânica ou combinação destes.*

## 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
Dados incompletos de desfecho	<u>Alto risco</u> Análises dos desfechos não foram conduzidas por intenção de tratamento e nenhum método de imputação foi descrito.
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 Estudos	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
<b>Gautret 2020a</b>	<u>Risco sério de viés</u> 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 ( $p < 0,06$ ) porém não se pode ignorar o fato de que houve um desbalanço importante neste fator prognóstico. O fato de a média de	<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 e durante a evolução do estudo.	<u>Risco de viés baixo</u> O estudo foi prospectivo e aparentemente não houve risco associado a classificação das intervenções.	<u>Risco sério de viés</u> Estudo aberto, no qual seis dos 26 pacientes (23%) do grupo hidroxicloroquina também receberam cointervenção. Além disso, cointervenções não foram controladas e provavelmente não foram distribuídas de modo homogêneo entre os grupos de intervenção comparados.	<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 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 clínicos planejados não foram relatados e o time-point principal relatado no estudo (6 dias) não foi planejado no protocolo disponível [EU Clinical Trials Register 2020-000890-25].	<u>Risco crítico de viés</u> O estudo possui risco sério de viés para vários domínios considerados na avaliação.

Domínio	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Estudos								
	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.							
<b>Carlucci et al., 2020</b>	<u>Risco moderado de viés</u> Houveram diferenças significativas em avaliações de alguns marcadores laboratoriais, mas a diferença não parece ser clinicamente importante e provavelmente não tenham afetado as	<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	<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 moderado de viés</u> A administração das intervenções não foi registrada, podendo haver desvio das intervenções não identificado.	<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> 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	<u>Risco sério de viés</u> Não é reportada a proporção de pacientes que foi à óbito, a qual foi analisada apenas em conjunto com a proporção de pacientes que foram encaminhados para cuidados paliativos.	<u>Risco sério de viés</u> O estudo possui risco sério de viés para vários domínios considerados na avaliação.

Domínio	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Estudos	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 a ser adotada, mas os autores fazem ajuste	foram consideradas. Não há avaliação da gravidade dos pacientes ao iniciar os tratamentos, não havendo controle para isto.				necessidade de UTI, bem como o desfecho da internação.		
<b>Mercuro et al., 2020</b>	<u>Risco crítico de viés</u>	<u>Risco Moderado de viés</u>	<u>Risco Baixo de viés</u>	<u>Risco moderado de viés</u>	<u>Risco Sério de viés</u>	<u>Risco Moderado de viés</u>	<u>Risco Sério de Viés</u>	<u>Risco crítico de viés</u>

Domínio Estudos	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
	<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</p>	<p>Não há informação sobre o momento em que os medicamentos foram prescritos. Os participantes foram seguidos desde o início da internação.</p>	<p>Os registros dos pacientes foram revisados por um farmacêutico e um médico. Não parece haver risco de classificação errada das intervenções.</p>	<p>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 significativo sobre prolongamento do QTc.</p>	<p>45/90 pacientes seguiam hospitalizados no momento da análise (desfecho clínico incerto). Apenas 21/90 pacientes tiveram resultados para reavaliação da PCR.</p>	<p>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 swabs podem ser diferentes a depender do</p>	<p>Desfecho clínico de 50% dos pacientes era incerto ao momento da análise, e não são apresentados de quais grupos os pacientes que foram a óbito pertenciam.</p>	<p>Há julgamento de risco crítico de viés para ao menos um critério avaliado.</p>

Domínio	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Estudos	considerando que esta medicação foi associada significativamente com o prolongamento excessivo de QTc. Além deste, outros fatores que apresentaram associação independente com o desfecho de prolongamento excessivo de QTc não foram avaliados como confundidores na comparação entre grupos.					conhecimento sobre a alocação do participante.		
<b>Rosenberg et al., 2020</b>	<u>Risco Moderado de Viés</u> Resultados dos desfechos foram	<u>Risco Moderado de viés</u> Registros foram selecionados a	<u>Risco moderado de viés</u> Pacientes poderiam ter iniciado o uso	<u>Risco crítico de viés</u> Este foi um estudo retrospectivo, com alta probabilidade	<u>Risco moderado de viés</u> 45/1438 (3,1%) dos pacientes ainda	<u>Risco moderado de viés</u> Não há descrição sobre quem teria	<u>Risco crítico de viés</u> O protocolo do estudo não foi identificado e/ou	<u>Risco crítico de viés</u> Há julgamento de risco crítico de viés



Domínio	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Estudos	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.	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 seguimento dos pacientes com início das intervenções.	das medicações antes da internação, sendo possível viés recordatório.	de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções, à implementação das intervenções e à adesão ao tratamento. Não houve padronização das doses e frequências de prescrição das medicações, ou do tempo de uso.	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 ( $p < 0,001$ ).	avaliado os ECG, podendo haver viés de detecção caso o avaliador tivesse conhecimento da intervenção administrada.	não estava disponível e não é possível excluir viés relacionado ao relato seletivo dos desfechos. 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 ao menos um critério avaliado.
Saleh et al., 2020	<u>Risco sério de viés</u>	<u>Risco baixo de viés</u>	<u>Risco baixo de viés</u>	<u>Risco baixo de viés</u>	<u>Risco moderado de viés</u>	<u>Risco moderado de viés</u>	<u>Risco sério de viés</u>	<u>Risco sério de viés</u>

Domínio	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Estudos	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.	Todos os pacientes haviam coletado/recebido resultado de PCR antes do início do tratamento, e foram seguidos prospectivamente.	Estudo é uma coorte prospectiva e não parece ter risco vinculado à classificação das intervenções.	Embora alguns pacientes tenham interrompido o tratamento, a maioria cumpriu o protocolo completo. Além disso, cointervenções não foram referidas para cada grupo individualmente e provavelmente não foram distribuídas de modo homogêneo entre os grupos de intervenção comparados.	Não há descrição do desfecho clínico da maioria dos participantes, mas para os desfechos de monitoramento cardíaco não há perda de dados de pacientes.	Avaliação do ECG foi conduzida por um investigador que sabia do tratamento recebido pelos pacientes, podendo assim haver viés de detecção do desfecho pelo conhecimento da intervenção administrada.	Não há protocolo publicado para o estudo e, embora os resultados 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.	Estudo apresenta risco sério de viés para mais de um critério avaliado.
Bessièrre et al., 2020	<u>Risco sério de viés</u> Características basais não foram descritas de acordo com a intervenção	<u>Risco baixo de viés</u> Autores referem inclusão de todos os pacientes consecutivos que	<u>Risco baixo de viés</u> Estudo não parece ter risco vinculado à classificação das intervenções.	<u>Risco moderado de viés</u> Uso de outras medicações não foi controlado por	<u>Risco baixo de viés</u> Todos os pacientes incluídos tiveram os desfechos de	<u>Risco baixo de viés</u> A avaliação dos ECG foi realizada retrospectivamente por dois	<u>Risco sério de viés</u> Não há protocolo disponível para o estudo, mas não há descrição do	<u>Risco sério de viés</u> Estudo apresenta risco sério de viés para mais de um critério avaliado.

Domínio	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Estudos	realizada, não sendo possível avaliar a presença de potenciais confundidores não considerados.	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.		grupo, podendo haver diferenças e possivelmente não foram distribuídas de modo homogêneo entre os grupos de intervenção comparados.	interesse do estudo avaliados.	eletrofisiologistas cardíacos que foram cegados para os tratamentos realizados.	desfecho clínico dos pacientes, não havendo informação sobre fatalidade.	
<b>Magagnoli et al., 2020</b>	<u>Risco crítico de viés</u> Houve diferenças significativas entre os grupos quanto à características demográficas, sinais vitais, testes laboratoriais e comorbidades, incluindo variáveis importantes como	<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	<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.	<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	<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-	<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	<u>Risco crítico de viés</u> O protocolo do estudo não foi identificado e/ou não estava disponível não sendo possível excluir viés relacionado ao relato seletivo de desfechos. Ainda,	<u>Risco crítico de viés</u> O estudo apresentou risco crítico de viés para um ou mais critérios avaliados.

Domínio Estudos	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
	<p> saturação de oxigênio, provas hepáticas, hemograma e provas inflamatórias.</p>	<p> retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses. A seleção para o estudo estava fortemente relacionada tanto à intervenção quanto ao desfecho.</p>	<p> As doses e o tempo de uso dos medicamentos não foram apresentados.</p>	<p> alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções, à implementação das intervenções e adesão ao tratamento.</p>	<p> hospitalar e desfechos de interesse foram registrados para todos os pacientes incluídos.</p>	<p> foram avaliados desfechos que pudessem ser afetados se os investigadores tivessem conhecimento da terapia realizada.</p>	<p> desfechos de interesse, especialmente desfechos de segurança não foram descritos.</p>	
<p> Hraiech et al., 2020</p>	<p> <u>Risco crítico de viés</u>  Houve diferenças significativas entre os grupos quanto a características basais que não foram corrigidas em análise ajustada.</p>	<p> <u>Risco crítico de viés</u>  Pacientes foram incluídos de hospitais distintos, com protocolos de tratamento diferentes. Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses. A seleção para o estudo</p>	<p> <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</p>	<p> <u>Risco crítico 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 intervenção comparados.</p>	<p> <u>Risco crítico de viés</u>  Não há descrição do desfecho clínico para cerca de 22% dos pacientes (ainda hospitalizados), havendo perda de dados de avaliação de desfecho para parte dos pacientes em apenas um dos grupos.</p>	<p> <u>Risco moderado de viés</u>  Estudo observacional retrospectivo, podendo haver falhas no registro de informações. Não foram avaliados desfechos que pudessem ser afetados se os investigadores</p>	<p> <u>Risco crítico de viés</u>  O protocolo do estudo não foi identificado e/ou não estava disponível não sendo possível excluir viés relacionado ao relato seletivo de desfechos. Ainda, desfechos de interesse,</p>	<p> <u>Risco crítico de viés</u>  O estudo apresentou risco crítico de viés para um ou mais critérios avaliados.</p>

Domínio	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Estudos		estava fortemente relacionada tanto à intervenção quanto ao desfecho.	medicamentos foram apresentados parcialmente.			tivessem conhecimento da terapia realizada.	especialmente desfechos de segurança não foram descritos.	
Kuderer et al., 2020	<u>Risco sério de viés</u> Características basais não foram descritas de acordo com a intervenção realizada, não sendo possível avaliar a presença de potenciais confundidores não considerados. Análise de dados com ajuste por potenciais confundidores.	<u>Risco crítico de viés</u> Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses. A seleção para o estudo estava fortemente relacionada tanto à intervenção quanto ao desfecho.	<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. Cerca de 8% dos pacientes tinham dados	<u>Risco crítico de viés.</u> Sendo um estudo retrospectivo/prospectivo, há alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções, à implementação das intervenções e adesão ao tratamento. Pacientes apresentavam câncer ativo/em remissão e o tratamento para o câncer poderia ser	<u>Risco crítico de viés</u> 39% dos pacientes foram incluídos à base de dados retrospectivamente e 61% foram inicializados durante o curso da COVID-19, dos quais apenas 45% apresentavam ao menos um relato de seguimento. Foram utilizados métodos de imputação para variáveis com missing < 10%, variáveis com	<u>Risco moderado de viés</u> Estudo observacional retrospectivo e prospectivo, podendo haver falhas no registro de informações. Não foram avaliados desfechos que pudessem ser afetados se os investigadores tivessem conhecimento da terapia realizada.	<u>Risco sério de viés</u> Protocolo do estudo descreve desfechos de maneira muito ampla para avaliação de relato seletivo (NCT04354701). Desfechos cardíacos relevantes para as intervenções não foram descritos.	<u>Risco crítico de viés</u> O estudo apresentou risco crítico de viés para um ou mais critérios avaliados.

Domínio	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Estudos			faltantes/incerteza quanto à intervenção recebida.	desequilibrado entre as intervenções.	missing > 10% foram excluídas das análises.			
Rogado et al., 2020a	<u>Risco sério de viés</u> Características basais não foram descritas de acordo com a intervenção realizada, não sendo possível avaliar a presença de potenciais confundidores não considerados. Análise de dados com ajuste por potenciais confundidores.	<u>Risco crítico de viés</u> Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses. A seleção para o estudo estava fortemente relacionada tanto à intervenção quanto ao desfecho.	<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. Cerca de 8% dos pacientes tinham dados faltantes/incerteza	<u>Risco crítico de viés.</u> Sendo um estudo retrospectivo, há alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às co-intervenções, à implementação das intervenções e adesão ao tratamento. Pacientes apresentavam câncer ativo/em remissão e o tratamento para o câncer poderia ser desequilibrado	<u>Risco baixo de viés</u> Para o seguimento apresentado, os dados das coortes selecionadas estavam aparentemente completos.	<u>Risco moderado de viés</u> Estudo observacional retrospectivo, podendo haver falhas no registro de informações. Não foram avaliados desfechos que pudessem ser afetados se os investigadores tivessem conhecimento da terapia realizada.	<u>Risco crítico de viés</u> O protocolo do estudo não foi identificado e/ou não estava disponível não sendo possível excluir viés relacionado ao relato seletivo de desfechos. Ainda, desfechos de interesse, especialmente desfechos de segurança cardiovasculares não foram descritos.	<u>Risco crítico de viés</u> O estudo apresentou risco crítico de viés para um ou mais critérios avaliados.

Domínio	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Estudos			quanto à intervenção recebida.	entre as intervenções.				
Ip et al., 2020	<u>Risco sério de viés</u> Características basais não foram descritas de acordo com a intervenção realizada, não sendo possível avaliar a presença de potenciais confundidores não considerados. Análise de dados com ajuste por escore de propensão.	<u>Risco crítico de viés</u> Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses. A seleção para o estudo estava fortemente relacionada tanto à intervenção quanto ao desfecho.	<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 foram apresentados de maneira incompleta.	<u>Risco crítico de viés.</u> Sendo um estudo retrospectivo, há alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às cointervenções, à implementação das intervenções e adesão ao tratamento.	<u>Risco baixo de viés</u> Para o seguimento apresentado, os dados das coortes selecionadas estavam aparentemente completos. Pacientes ainda hospitalizados foram censurados nas análises.	<u>Risco moderado de viés</u> Estudo observacional retrospectivo, podendo haver falhas no registro de informações. Não foram avaliados desfechos que pudessem ser afetados se os investigadores tivessem conhecimento da terapia realizada.	<u>Risco sério de viés</u> Protocolo do estudo descreve desfechos para seguimento diferente do reportado (NCT04347993). Desfechos cardíacos relevantes para as intervenções não foram descritos e não foram previstos.	<u>Risco crítico de viés</u> O estudo apresentou risco crítico de viés para um ou mais critérios avaliados.
Kim et al., 2020	<u>Risco crítico de viés</u> Houve diferenças significativas entre	<u>Risco crítico de viés</u> Como o estudo foi retrospectivo não é	<u>Risco crítico de viés</u> O estudo foi retrospectivo e há	<u>Risco crítico de viés.</u> Sendo um estudo retrospectivo, há	<u>Risco baixo de viés</u> Para o seguimento apresentado, os	<u>Risco moderado de viés</u>	<u>Risco crítico de viés</u> O protocolo do estudo não foi	<u>Risco crítico de viés</u> O estudo apresentou risco

Domínio	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Estudos	os grupos quanto a características basais que não foram corrigidas em análise ajustada.	possível saber se a seleção foi livre de vieses. A seleção para o estudo estava fortemente relacionada tanto à intervenção quanto ao desfecho.	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 foram apresentados, havendo variação na duração dos tratamentos.	alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às co-intervenções, à implementação das intervenções e adesão ao tratamento.	dados das coortes selecionadas estavam aparentemente completos.	Estudo observacional retrospectivo, podendo haver falhas no registro de informações. Não foram avaliados desfechos que pudessem ser afetados se os investigadores tivessem conhecimento da terapia realizada.	identificado e/ou não estava disponível não sendo possível excluir viés relacionado ao relato seletivo de desfechos. Ainda, desfechos de interesse, especialmente desfechos de segurança cardiovasculares não foram descritos.	crítico de viés para um ou mais critérios avaliados.
Singh et al., 2020b	<u>Risco sério de viés</u> Características basais não foram descritas de acordo com a intervenção realizada, não sendo possível avaliar a	<u>Risco crítico de viés</u> Como o estudo foi retrospectivo não é possível saber se a seleção foi livre de vieses. A seleção para o estudo	<u>Risco crítico de viés</u> O estudo foi retrospectivo e há alta probabilidade de que as intervenções recebidas pelos	<u>Risco crítico de viés.</u> Sendo um estudo retrospectivo, há alta probabilidade de desequilíbrio entre os grupos quanto às	<u>Risco baixo de viés</u> Para o seguimento apresentado, os dados das coortes selecionadas estavam	<u>Risco moderado de viés</u> Estudo observacional retrospectivo, podendo haver falhas no registro de	<u>Risco crítico de viés</u> O protocolo do estudo não foi identificado e/ou não estava disponível não sendo possível	<u>Risco crítico de viés</u> O estudo apresentou risco crítico de viés para um ou mais critérios avaliados.



Domínio	Viés devido a fatores de confusão	Viés relacionado à seleção dos participantes no estudo	Viés na classificação das intervenções	Viés devido a desvio das intervenções	Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	Viés relacionado ao relato dos desfechos	Viés geral
Estudos	presença de potenciais confundidores não considerados. Análise de dados com ajuste por escore de propensão.	estava fortemente relacionada tanto à intervenção quanto ao desfecho.	participantes de um mesmo grupo não tenham sido padronizadas. As doses e o tempo de uso dos medicamentos não foram apresentados.	cointervenções, à implementação das intervenções e adesão ao tratamento.	aparentemente completos.	informações. Não foram avaliados desfechos que pudessem ser afetados se os investigadores tivessem conhecimento da terapia realizada.	excluir viés relacionado ao relato seletivo de desfechos. Ainda, desfechos de interesse, especialmente desfechos de segurança cardiovasculares não foram descritos.	

## 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 quatorze 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, sem diferença significativa com os comparadores, 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 ou apenas hidroxicloroquina, incluindo análises ajustadas por potenciais confundidores. Não foram identificadas diferenças significativas entre o uso de hidroxicloroquina/cloroquina com azitromicina em comparação com o uso apenas de hidroxicloroquina quanto ao risco de prolongamento do intervalo QT. Entretanto, um estudo indica risco maior de parada cardíaca e arritmia com o uso de hidroxicloroquina combinada ou não à azitromicina em comparação com uso isolado de azitromicina ou não uso destas medicações<sup>23</sup>.

Foram conduzidas metanálises para negatificação viral, mortalidade por todas as causas e elevação do intervalo QT, com o objetivo de comparar o efeito observado com (hidroxi)cloroquina em associação à azitromicina com outras intervenções avaliadas nos estudos sobre estes desfechos. Vale destacar que foram incluídos estudos com tamanho amostral variável e a maioria das análises apresentaram alta inconsistência ( $I^2$ ). Adicionalmente, exceto para a mortalidade, todas as análises utilizam as proporções de eventos observadas nos estudos, sendo, portanto, sujeitas à presença de confundimento.

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>44</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 hidroxiclороquina + azitromicina<sup>44</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. No dia 05 de junho, investigadores do ensaio clínico randomizado RECOVERY anunciaram a interrupção do braço de intervenção com hidroxiclороquina, por falta de benefício<sup>61</sup>. Após inclusão de 1542 pacientes no grupo hidroxiclороquina e 3132 pacientes no grupo de cuidado usual, não foram identificadas diferenças significativas no desfecho primário de mortalidade em 28 dias (25,7% vs. 23,5%; HR 1,11, IC95% 0,98 a 1,26, p= 0,10), não havendo evidência de benefício em outros desfechos incluindo duração da internação. Os investigadores apontam que este resultado exclui convincentemente qualquer benefício em mortalidade com o tratamento com hidroxiclороquina em pacientes hospitalizados com COVID-19<sup>61</sup>. A publicação destes resultados será avaliada em próxima atualização desta revisão para verificação da existência de subgrupo com associação de azitromicina. O estudo também inclui um braço de intervenção com azitromicina, mas para o qual não foram reportados resultados parciais, estando ainda em andamento.

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 quatorze 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. Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *Jama*. 1998;280(19):1690-1691.
10. McNutt L-A, Hafner J-P, Xue X. Correcting the Odds Ratio in Cohort Studies of Common Outcomes. *Jama*. 1999;282(6):529-529.
11. 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.
12. 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.
13. Bessièrè F, Rocchia H, Delinièrè 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.
14. 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.
15. 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.
16. Hraiech S, Bourenne J, Kuteifan K, et al. Lack of viral clearance by the combination of hydroxychloroquine and azithromycin or lopinavir and ritonavir in SARS-CoV-2-related acute respiratory distress syndrome. *Annals of intensive care*. 2020;10(1):63.
17. Ip A, Berry DA, Hansen E, et al. Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients - An Observational Study. *medRxiv*. 2020:2020.2005.2021.20109207.
18. Kim MS, Jang S-W, Park Y-K, et al. Treatment Response to Hydroxychloroquine, Lopinavir/Ritonavir, and Antibiotics for Moderate COVID 19: A First Report on the Pharmacological Outcomes from South Korea. *medRxiv*. 2020:2020.2005.2013.20094193.

19. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020.
20. 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.
21. 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.
22. Rogado J, Obispo B, Pangua C, et al. Covid-19 transmission, outcome and associated risk factors in cancer patients at the first month of the pandemic in a Spanish hospital in Madrid. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2020:1-5.
23. 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.
24. 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.
25. Singh S, Khan A, Chowdhry M, Chatterjee A. Outcomes of Hydroxychloroquine Treatment Among Hospitalized COVID-19 Patients in the United States- Real-World Evidence From a Federated Electronic Medical Record Network. *medRxiv*. 2020:2020.2005.2012.20099028.
26. Columbia University Kidney Transplant Program. Early Description of Coronavirus 2019 Disease in Kidney Transplant Recipients in New York. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2020.
27. 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.
28. Casas Rojo JM, Antón Santos JM, Millán Núñez-Cortés J, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Network. *medRxiv*. 2020:2020.2005.2024.20111971.
29. Chamieh A, Afif C, El-Hajj G, et al. Viral Dynamics Matter in COVID-19 Pneumonia: the success of early treatment with hydroxychloroquine and azithromycin in Lebanon. *medRxiv*. 2020:2020.2005.2028.20114835.
30. 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.
31. 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.
32. Chorin E. et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. 2020. Accessed 01/05, 2020.
33. Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, et al. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *International journal of cardiology*. 2020.
34. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(3).

35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Heili-Frades S, Minguez P, Mahillo-Fernandez I, et al. COVID-19 Outcomes in 4712 consecutively confirmed SARS-CoV2 cases in the city of Madrid. *medRxiv*. 2020:2020.2005.2022.20109850.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Maraj I, Hummel JP, Taoutel R, et al. Incidence and Determinants of QT Interval Prolongation in COVID-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine and Azithromycin. *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 2020.
47. Mégarbane B, Scherrmann JM. Hydroxychloroquine and Azithromycin to Treat Patients With COVID-19: Both Friends and Foes? *Journal of clinical pharmacology*. 2020.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

51. 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.
52. Pereira A, Cruz-Melguizo S, Adrien M, Fuentes L, Marin E, Perez-Medina T. Clinical course of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) in pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2020.
53. 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.
54. Pérez-Tanoira R, Perez Garcia F, Romanyk J, et al. Prevalence and risk factors for mortality related to COVID-19 in a severely affected area of Madrid, Spain. *medRxiv*. 2020:2020.2005.2025.20112912.
55. Ramireddy, al.; e. Experience with Hydroxychloroquine and Azithromycin in the COVID-19 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. 2020. Accessed 01/05, 2020.
56. Rogado J, Pangua C, Serrano-Montero G, et al. Covid-19 and lung cancer: A greater fatality rate? *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. 2020;146:19-22.
57. 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.
58. Sharma AK, Ahmed A, Baig VN, et al. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Young Adults with Mild to Moderate Covid-19 at a University Hospital in India. *medRxiv*. 2020:2020.2006.2002.20106310.
59. Shekhar R, Upadhyay S, Sheikh A, Atencio J, Kapuria D. Early experience with COVID-19 patients at tertiary care teaching hospital in southwestern United states. *medRxiv*. 2020:2020.2005.2015.20094284.
60. 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.
61. RECOVERY. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy. University of Oxford. "No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19". Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine, 5 June 2020. Disponível em: <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19>. Acesso em 18 de junho de 2020.



## APÊNDICES

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

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
MEDLINE (via PubMed)	<p>#1 "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "Coronavirus"[Mesh] OR "SARS Virus"[Mesh] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "coronavirus" OR "novel coronavirus" OR "covid-19" OR "covid 19" OR "covid - 19" OR "Covid19" OR "COVID" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "sars-cov-2" OR "sarscov 2" OR "2019-nCoV" OR "SARS COV 2" OR "SARS-CoV 2" OR "sars-ncov" OR "sars cov"</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-quinolinyl)-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>	138
Embase	#1 'sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'coronavirus' OR 'novel coronavirus' OR 'covid-19' OR 'covid 19' OR	267

	<p>'covid - 19' OR 'covid19' OR 'covid' OR 'coronavirus disease 2019' OR 'coronavirus disease-19' OR 'sars-cov-2' OR 'sarscov 2' OR '2019-ncov' OR 'sars cov 2' OR 'sars-cov 2' OR 'sars-ncov' OR 'sars cov'</p> <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 klorokinfosfat 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</p>	
--	---	--

	<p>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 resochein OR 'resochein junior' OR resoquina OR resoquine OR reumachlor OR roquine OR 'rp 3377' OR rp3377 OR sanoquin OR 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 #2 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#3 "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "coronavirus" OR "novel coronavirus" OR "covid-19" OR "covid 19" OR "Covid19" OR "COVID" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "sars-cov-2" OR "sarscov 2" OR "2019-nCoV" OR "SARS COV 2" OR "SARS-CoV 2" OR "sars-ncov" OR "sars cov"</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 (Hidroxiclороquina) 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-</p>	<p>44</p>

	diethyl,1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric OR Plaquenil  #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)	206
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))	4
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)	96

## 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	18 de maio de 2020
4ª busca (atual)	09 de junho de 2020

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

Estudo (Autor/ano)	Motivo de exclusão
Alberici et al., 2020 <sup>27</sup>	Delineamento

Chorin et al., 2020b <sup>32</sup>	Publicação múltipla
Colson et al., 2020 <sup>34</sup>	Delineamento
Columbia University Kidney Transplant Program, 2020 <sup>26</sup>	Delineamento
Davido et al., 2020 <sup>35</sup>	População (estudo retirado)
Gabriels et al., 2020 <sup>36</sup>	Delineamento
Garcia-Cremades et al., 2020 <sup>37</sup>	Delineamento
Gérard et al., 2020 <sup>39</sup>	População
Hong et al., 2020 <sup>41</sup>	Intervenção
Intson et al., 2020 <sup>42</sup>	Delineamento
Kim et al., 2020 <sup>43</sup>	Desfecho
Lane et al., 2020 <sup>44</sup>	População
Louhaichi et al., 2020 <sup>45</sup>	Idioma
Mitra et al., 2020 <sup>49</sup>	Delineamento
Nair et al., 2020 <sup>51</sup>	Delineamento
Pereira et al., 2020 <sup>53</sup>	Dados não informados
Ramireddy et al., 2020 <sup>55</sup>	População
Sarayani et al., 2020 <sup>57</sup>	Delineamento
Yu et al., 2020 <sup>60</sup>	Intervenção
Cipriani et al., 2020 <sup>33</sup>	Delineamento
Maraj et al., 2020 <sup>46</sup>	Delineamento
Mégarbane et al., 2020 <sup>47</sup>	Delineamento
Rogado et al., 2020b <sup>56</sup>	Publicação múltipla
Pereira et al., 2020 <sup>52</sup>	Intervenção
Péres-Tanoira et al., 2020 <sup>54</sup>	Intervenção
Chamieh et al., 2020 <sup>29</sup>	Delineamento
Heili-Frades et al., 2020 <sup>40</sup>	Intervenção
Rojo et al., 2020 <sup>28</sup>	Intervenção
Sharma et al., 2020 <sup>58</sup>	Delineamento

Shekhar et al., 2020 <sup>59</sup>	Desfecho
Chang et al., 2020 <sup>30</sup>	Delineamento
Chorin et al., 2020 <sup>31</sup>	Delineamento
Gautret et al., 2020b <sup>38</sup>	Delineamento
Million et al., 2020 <sup>48</sup>	Delineamento
Molina et al., 2020 <sup>50</sup>	Delineamento

**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)	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Hidroxicloroquina 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)	Hidroxicloroquina + 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)	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Hidroxicloroquina	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	Rutgers, The State University of New Jersey

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
							do agente; Coleta de 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	University Hospital, Montpellier



Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
							hospital; Mortalidade 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	Apsen Farmaceutica S.A.; Hospital São Paulo

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
							<p>mecânica; Proporção de 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</p>	
NCT04322123	Recrutando	I: 01/04/2020 T: 30/08/2020	ECR fase III	Infecção por Corona vírus (630)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Hidroxiclороquina	<p>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</p>	<p>Hospital do Coração; Hospital Israelita Albert Einstein; Hospital Sirio Libanes; Brazilian Research In Intensive Care Network; EMS</p>

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
NCT04405921	Ainda não recrutando	I: 06/2020 T: 03/2021	ECR III	Pneumonia por SARS-CoV-2,	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Hidroxicloroquina	Recuperação clínica em 14 dias do início do	Centre Hôpital Universitaire Farhat

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
				COVID-19 (200)			tratamento; <i>clearance</i> viral via RT-PCR nos dias 5-7-10 e 14.	Hached
NCT04392128	Ainda não recrutando	I: 12/05/2020 T: 31/01/2021	ECR II	COVID-19 e malignidade hematológica (114)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Placebo	Queda da carga viral no dia 5; Evolução clínica; Proporção de pacientes progredindo para forma severa; Mortalidade; Avaliação da queda de carga viral; Tolerância do tratamento; Soroconversão; estudo imunológico de NK; Duração da internação; Impacto do tratamento estudado sobre tratamento hematológico; (outros 3)	Institut de Cancerologie Strasbourg Europe
NCT04411433	Recrutando	I: 8/05/2020 T: 30/06/2020	ECR III	Sars-Cov-2/COVID-19 (1000)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Favipiravir (3200 mg + 1200 mg) Favipiravir (3600 mg + 1600 mg) Favipiravir (3200 mg + 1200 mg) + Hidroxiclороquina Favipiravir (3200 mg + 1200 mg) + Azitromicina	Tempo até melhora (alta); Redução da carga viral; Eventos adversos, Eventos adversos graves e descontinuação do tratamento; Frequência de ocorrência de linfopenia a partir do início do estudo; Frequência de	Ministry of Health, Turkey; Hacettepe University, Faculty of Medicine; Prof. Dr. Cemil; Tasc#oglu Education and Research Hospital Organization; Umraniye

Estudo	Status	Data Prevista Início/Término	Desenho	Participantes (n)	Intervenção	Comparadores	Principais desfechos de interesse	Financiamento
						Hidroxiclороquina	ocorrência de trombocitopenia a partir do início do estudo; Mudança nos níveis de alanina aminotransferase a partir do início do estudo; Mudança em níveis de aspartato aminotransferase a partir do início do estudo, Mudança em níveis de proteína c reativa a partir do início do estudo, Mudança em níveis de D-dímero a partir do início do estudo, mudança em tempo de protrombina a partir do início do estudo (+ 5 outros).	Education and Research Hospital; SB Istanbul Education and Research Hospital; Sultan Abdulhamid Han Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey; Tepecik Training and Research Hospital; Istanbul University-Cerrahpasa, Cerrahpasa Faculty of Medicine; Ankara University; Ankara City; Hospital Bilkent (+ 5 outros).

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							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)		
<b>Negativação de detecção viral (PCR) - HCQ+AZT vs. Não HCQ/AZT</b>									
2	estudo observacional <sup>a</sup>	grave <sup>a,b</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave	muito grave <sup>f</sup>	nenhum	RR 3,30 (IC95% 0,67-16,23, I <sup>2</sup> 61%)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
<b>Negativação de detecção viral (PCR) - HCQ+AZT vs. HCQ isolada</b>									
2	estudo observacional <sup>a</sup>	grave <sup>a,b</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	RR 1,71 (IC95% 1,11-2,62, I <sup>2</sup> 0%) <sup>e</sup>	⊕○○○ BAIXA	IMPORTANTE
<b>Negativação de detecção viral (PCR) - HCQ+AZT vs. lopinavir-ritonavir</b>									
1	estudo observacional <sup>a</sup>	grave <sup>a,b</sup>	não grave	não grave	muito grave <sup>f</sup>	nenhum	RR 0,46 (IC95% 0,13-1,58, I <sup>2</sup> NA)	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
<b>Mortalidade por todas as causas - HCQ+AZT vs. Não HCQ/AZT</b>									
6	estudo observacional <sup>a</sup>	grave <sup>a,b</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave	muito grave <sup>f</sup>	nenhum	RR 1,47 (IC95% 0,94-2,30, I <sup>2</sup> 87) Efeito estimado em metanálise de medidas ajustadas: HR 1,10 (IC95% 0,92-1,32, I <sup>2</sup> 0%, 4 estudos)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
<b>Mortalidade por todas as causas - HCQ+AZT vs. HCQ isolada</b>									
5	estudo observacional	grave <sup>a,b</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave	muito grave <sup>f</sup>	nenhum	RR 1,09 (IC95% 0,74-1,59, I <sup>2</sup> 76%) <sup>g</sup>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
<b>Mortalidade por todas as causas - HCQ+AZT vs. AZT isolada</b>									
3	estudo observacional	grave <sup>a,b</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave	muito grave <sup>f</sup>	nenhum	RR 1,61 (IC95% 0,75-3,44, I <sup>2</sup> 90%)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
<b>Mortalidade por todas as causas - HCQ+AZT vs. lopinavir-ritonavir</b>									

Avaliação da certeza							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)		
1	estudo observacional	grave <sup>a,b</sup>	não grave	não grave	Muito grave <sup>f</sup>	nenhum	RR 1,53 (IC95% 0,15-15,09, I <sup>2</sup> NA)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

**Eventos cardiovasculares (parada cardíaca, morte súbita)**

3	estudo observacional	grave <sup>g</sup>	grave	não grave	Não grave	nenhum	<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>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
---	----------------------	--------------------	-------	-----------	-----------	--------	---	---------------------	---------

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

Avaliação da certeza							Efeito	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Relativo (95% CI)		
4	estudo observacional	grave <sup>a,b,i,j</sup>	grave <sup>c</sup>	não grave	muito grave <sup>f</sup>	nenhuma	<p>Meta-análise para mudança de QTc <math>\geq</math> 60ms: HCQ+AZT vs. HCQ isolada: RR 1,41 (IC95% 0,55-3,59, I<sup>2</sup> 74%, 3 estudos)</p> <p>Meta-análise para proporção de pacientes apresentando QTc <math>\geq</math> 500ms HCQ+AZT vs. HCQ isolada: RR 1,41 (IC95% 0,63-3,17, I<sup>2</sup> 38%, 3 estudos)</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 houve 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. <sup>k</sup></p>	⊕○○○ MUITO 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. Múltiplos estudos apresentam risco crítico de viés.
- c. Inconsistência ( $I^2$ ) alta
- d. Intervalo de confiança amplo.
- e. Borba et al., 2020 (ECR): 6/27 (22,2%) dos pacientes apresentaram negatificação viral no 5º dia após início do tratamento.
- f. Intervalo de confiança amplo e podendo representar tanto superioridade quanto inferioridade.
- g. Borba et al., 2020 (ECR): reporta uma taxa de mortalidade geral de 13,5% (IC95% 6,9-23,0%)
- h. Estudos apresentam resultados distintos, um aponta aumento do risco, outros não apontam diferença significativa.
- i. Rosenberg et al., 2020 apresenta risco de viés sério para mais de um domínio considerado na avaliação.
- j. 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.
- k. Borba et al., 2020 (ECR): 11/73 pacientes tratados com alta e baixa doses de cloroquina + ceftriaxona + azitromicina apresentaram um intervalo QTc > 500ms.