

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

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

Autores

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

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

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

São Paulo, 14 de maio 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 28 de abril de 2020. **Resultados:** Após o processo de seleção, foram identificados 11 estudos e 13 protocolos de estudos clínicos em andamento. O benefício documentado da associação hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina ainda é bastante limitado. **Conclusão:** Até o momento, a eficácia e a segurança dessa associação para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas incertas.

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 grave¹. O diagnóstico precoce, a quarentena e os tratamentos de suporte são essenciais para conter o vírus². 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 terapias³. A publicação de um estudo aberto, não randomizado de Gautret e colaboradores⁴, que envolveu tratamento com hidroxicloroquina combinado azitromicina (um antibiótico azalida com propriedades antivirais putativas⁵), mostrou uma negatificação viral em todos os pacientes (n=6) que utilizaram essa combinação de tratamento. A partir desta publicação, outros protocolos de pesquisa têm surgido para avaliar a efetividade do uso de hidroxicloroquina/cloroquina combinado à azitromicina.

Considerando a disponibilidade deste medicamento no mercado e iniciativas de pesquisas sobre o tópico, a eficácia clínica e a segurança destes medicamentos precisam ser avaliados 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 hidroxiclороquina/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 hidroxiclороquina/cloroquina e azitromicina no paciente com infecção pela Covid-19.

PERGUNTA ESTRUTURADA (acrônimo PICOS)

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

- P (população): Paciente com infecção pela Covid-19
- I (intervenção): associação hidroxiclороquina/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 e relatos 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 suspeita ou diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2.

(b) Tipos de intervenção

Hidroxicloroquina ou cloroquina, associada à azitromicina

(c) Tipos de estudo

Tendo em conta o número limitado de estudos que possa ter sido publicado até o momento e que o objetivo desta revisão é mapear o conhecimento, foram considerados os seguintes desenhos de estudo, seguindo a hierarquia das evidências e considerando a qualidade metodológica dos estudos primários identificados: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos *quasi*-randomizados, ensaios clínicos não randomizados, estudos coorte, estudos caso-controle, estudos de coorte único experimental (fase 1 ou 2), séries e relatos de casos.

Critérios para exclusão de estudos

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

Desfechos

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

Primários

- Mortalidade
- Alta hospitalar

Secundários

- Tempo de internação hospitalar (geral e em UTI)

- Eventos adversos

Terciários:

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

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).

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 realizadas em 08 de abril de 2020 e atualizadas no dia 28 de abril de 2020.

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 ⁶;
- Ensaio clínico não randomizado ou quasi-randomizado: ROBINS-I ⁷;
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I ⁷;
- 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 ⁸;
- Relatos de caso foram classificados como tendo alto risco de viés;

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.

Avaliação da certeza do corpo das evidências obtidas

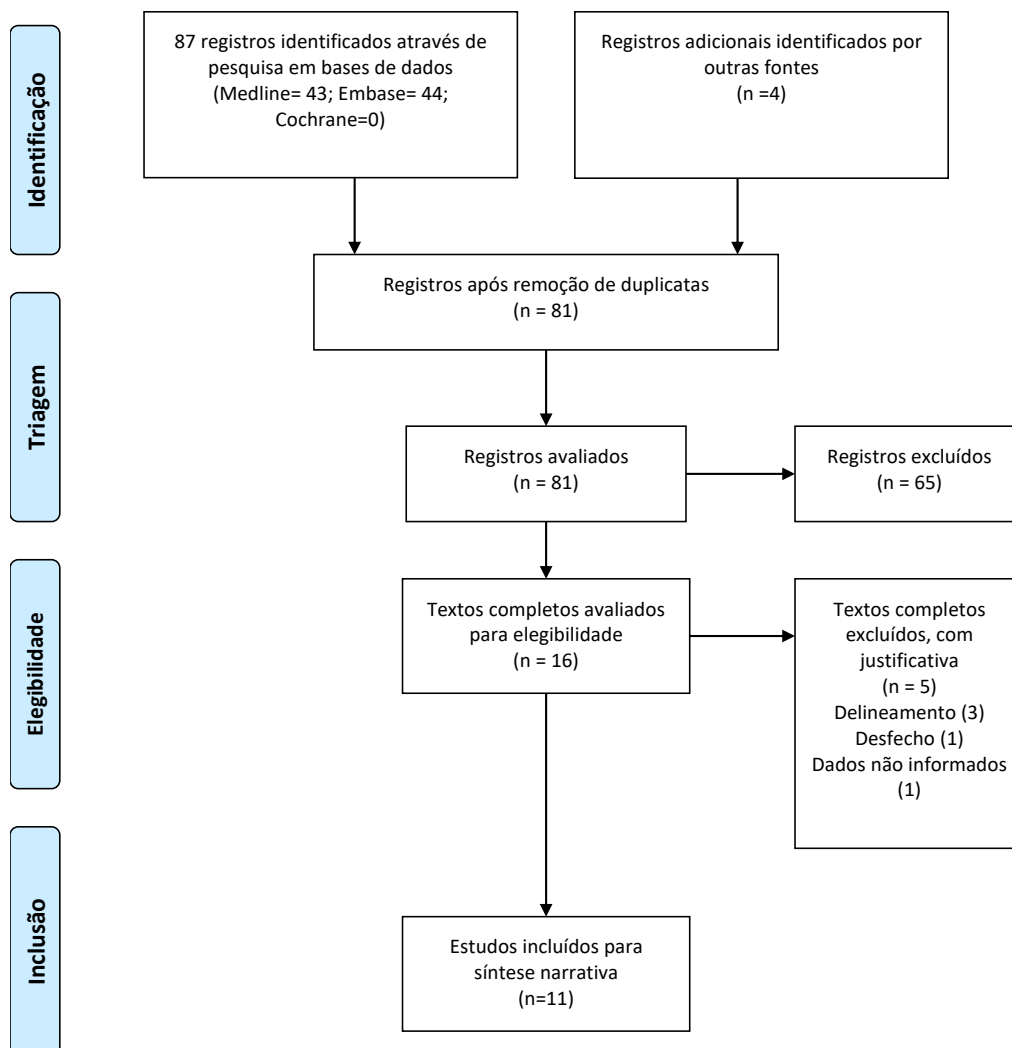
Para a avaliação do grau de certeza das evidências obtidas ao final desta revisão rápida foi utilizada a abordagem GRADE ⁹ e construída uma tabela resumo com os achados dos estudos incluídos por meio da plataforma GRADEpro GDT.

RESULTADOS

Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram 91 referências. Durante o processo de seleção, foram eliminadas 10 referências duplicadas (referências idênticas) e 65 referências que não estavam de acordo com a PICO, após a leitura de título e resumo (primeira etapa). A leitura do texto completo das 16 referências selecionadas confirmou a elegibilidade de 11^{4,10-19}, e excluiu cinco referências²⁰⁻²⁴ (segunda etapa). A lista de estudos excluídos e as razões para exclusão estão apresentados no **Apêndice 2**. O fluxograma do processo de seleção está na **Figura 1**.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos.



Após o processo de seleção, 11 estudos foram incluídos:

- Um ensaio clínico randomizado
- Um ensaio clínico não randomizado
- Duas coortes prospectivas
- Quatro coortes retrospectivas
- Duas séries de casos
- Um relato de caso
- Nove estudos clínicos em andamento (**Apêndice 3**)

Resultados dos estudos incluídos

Em relação à negatização de detecção, quatro estudos foram incluídos. Desses, três apresentaram negatização de detecção viral ^{4,17,18} porém, no estudo de Molina et al., 2020 ¹⁹, dos 10 pacientes tratados com hidroxicloroquina + azitromicina, 8 pacientes (80%, IC de 95%: 49-94) apresentaram detecção viral positiva após avaliação com PCR.

Para o desfecho mortalidade por todas as causas, seis estudos foram incluídos. Com efeito combinado de cinco estudos observacionais ^{10,15,17-19} observou-se 13 mortes num total de 1261 pacientes incluídos. Ainda, em um ECR randomizado comparando pacientes em uso de altas doses (600mg CQ duas vezes ao dia por 10 dias ou dose total 12g) versus dosagem mais baixa (450 mg por 5 dias, duas vezes ao dia apenas no primeiro dia ou dose total de 2,7 g), observou-se uma taxa de mortalidade geral de 13,5% (IC95% = 6,9-23,0%) com a associação de cloroquina + ceftriaxona + azitromicina ¹³.

Para o desfecho mortalidade cardiovascular, 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 ¹¹.

Em relação aos desfechos cardiovasculares, oito estudos foram incluídos. Cinco estudos ^{12-15,19} observaram um prolongamento do intervalo QT em alguns pacientes na associação de hidroxicloroquina/cloroquina + azitromicina. Uma análise retrospectiva com 130 mil pacientes com artrite reumatoide mostrou aumento no risco de angina (HR 1,15 [IC 95% 1,05-1,26]) e insuficiência cardíaca (HR 1,22 [IC 95% 1,02-1,45]) com associação de hidroxicloroquina + azitromicina ¹¹. Ainda, um estudo de caso com história de fibrilação atrial recebendo

hidroxicloroquina mais azitromicina, apresentou um episódio de arritmia depois da primeira dose do medicamento. A paciente foi medicada e retornou ao ritmo sinusal. Seu tratamento com hidroxicloroquina mais azitromicina foi continuado, sem mais eventos arrítmicos apresentando uma QTc estável ¹⁶. Por fim, no estudo de Million et al. 2020 ¹⁸, dos 1061 pacientes utilizando associação de hidroxicloroquina + azitromicina, nenhum paciente apresentou toxicidade cardíaca.

O **Quadro 1** apresenta os aspectos metodológicos e os principais achados dos 11 estudos incluídos. Os detalhes dos treze estudos em andamento estão apresentados no **Anexo 2**.

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 de Covid-19 (n =81)	Alta dose de cloroquina + azitromicina <i>versus</i> baixa dose de cloroquina + azitromicina	<ul style="list-style-type: none"> • 81 pacientes com idade média de 51,1 anos e 75,3% pacientes do sexo masculino. ○ Alta dose de cloroquina + ceftriaxona + azitromicina apresentou um intervalo QTc> 500ms (25%) e tendência à letalidade maior (17%) do que a dosagem mais baixa. ○ Taxa de mortalidade geral foi de 13,5% (IC95% = 6,9-23,0%). ○ No 4ª dia, a secreção respiratória foi negativa em apenas um paciente. 	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
Chang et al., 2020	Coorte única	Pacientes com diagnóstico de Covid-19 (n = 117)	Hidroxicloroquina (400 mg duas vezes por 1 dia, 200 mg duas vezes por mais 4 dias) + azitromicina (500 mg)	<ul style="list-style-type: none"> • 117 pacientes com média de idade de 60,2 anos e 59,5% do sexo masculino. • Ao longo de 295 pacientes-dia, houve 28 alertas urgentes para 18 (15,4%) pacientes. • A fibrilação atrial com resposta ventricular rápida foi a mais comum (15, 53,6%). • Houve cinco (17,9%) alertas para QTc> 500ms. 	NI

Chorin et al., 2020	Coorte única	Pacientes com diagnóstico de Covid-19 (n =84)	Hidroxicloroquina +azitromicina	<ul style="list-style-type: none"> • Dos 84 pacientes tratados utilizando a combinação de hidroxicloroquina + azitromicina, 30% dos pacientes apresentaram aumento de QTc em mais de 40ms. • Em 11% dos pacientes, o QTc aumentou para > 500 ms, representando um grupo de alto risco para arritmia. 	NI
Columbia University Kidney Transplant Program, 2020	Série de casos	Transplantados renais com Covid-19 (n =9)	Hidroxicloroquina + azitromicina	<ul style="list-style-type: none"> • Dos 15 pacientes incluídos no estudo, 9 (60%) fizeram uso de hidroxicloroquina + azitromicina. <ul style="list-style-type: none"> ○ Desses, dois pacientes faleceram. 	<i>National Center for Advancing Translational Sciences; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; National Institute on Minority Health and Health Disparities; National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
Gabriels et al., 2020	Relato de caso	Paciente com diagnóstico de Covid-19 (n =1)	Hidroxicloroquina (400 mg duas vezes por 1 dia, 200 mg duas vezes por mais 4 dias) + azitromicina (500 mg por 5 dias)	<ul style="list-style-type: none"> • Mulher de 72 anos com história de fibrilação atrial recebendo hidroxicloroquina mais azitromicina, realizou monitoramento de eletrocardiograma duas vezes por dia através de telemetria. • No segundo dia, depois da primeira dose do medicamento, paciente apresentou um episódio 	NI

				<p>de arritmia. Paciente foi medicada e retornou ao ritmo sinusal.</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamento com hidroxiclороquina mais azitromicina foi continuado, sem mais eventos arritmicos apresentando uma QTc estável. 	
Gautret et al., 2020a	Ensaio clínico não randomizado aberto	Pacientes hospitalizados com diagnóstico documentado de infecção por Covid-19 (n=10)	Hidroxiclороquina (600 mg/dia por 10 dias + azitromicina (500 mg/dia + 250 mg/dia por 4 dias) versus hidroxiclороquina (600 mg/dia por 10 dias).	<ul style="list-style-type: none"> O grupo hidroxiclороquina + azitromicina teve 100% de pacientes negativados (n=6/6) em comparação ao grupo hidroxiclороquina 57,1% (n=8/14). 	Público (governo francês)
Gautret et al., 2020b	Coorte única	Paciente com diagnóstico de Covid-19 (n=80)	Hidroxiclороquina (200 mg três vezes por dia/10 dias) + azitromicina (500 mg no 1ª dia, 250 nos próximos 4 dias)	<ul style="list-style-type: none"> Dos 80 pacientes, após o tratamento hidroxiclороquina (200mg) + azitromicina observou-se uma queda rápida da carga viral nasofaríngea, com 83% de negativos no 7ª dia e 93% no 8ª dia. Durante o tratamento, um paciente faleceu (1,25%). 	<i>Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) Mediterranee Infection</i>
Million et al., 2020	Coorte única	Pacientes com Covid-19 (n =1.061)	Hidroxiclороquina + azitromicina	<ul style="list-style-type: none"> 1061 pacientes com média de idade de 43,6 anos e 46,4% pacientes do sexo masculino. Não foi observada toxicidade cardíaca. 	NI

				<ul style="list-style-type: none">• Um bom resultado clínico e cura virológica foram obtidos em 973 pacientes em 10 dias (91,7%).• Desfecho virológico ruim (persistência do derramamento viral no dia 10) foi observado em 47 pacientes (4,4%);• Desfecho ruim (morte ou transferência para unidade de terapia intensiva (UTI) ou hospitalização por 10 dias ou mais) foi observado em 46 pacientes (4,3%); 10 foram transferidos para unidades de terapia intensiva, 5 pacientes faleceram (0,47%) (74-95 anos) e 31 necessitaram de 10 dias de internação ou mais.• Entre este grupo, 25 pacientes estão curados e 16 ainda estão hospitalizados (98% dos pacientes curados até agora).• Resultado clínico ruim foi significativamente associado à idade avançada (OR 1,11), maior gravidade inicial (OR 10,05) e baixa concentração sérica de hidroxicloroquina	
--	--	--	--	---	--

				<ul style="list-style-type: none"> A mortalidade foi significativamente menor nos pacientes que receberam > 3 dias de hidroxiclороquina + azitromicina do que nos pacientes tratados com outros regimes. 	
Molina et al., 2020	Série de casos	Paciente com diagnóstico de Covid-19 (n=11)	Hidroxiclороquina (600mg) + azitromicina (500 mg no 1ª dia, 250 nos próximos 4 dias)	<ul style="list-style-type: none"> Dos 11 pacientes recebendo a combinação de hidroxiclороquina + azitromicina, um paciente teve seu tratamento descontinuado após 4 dias, devido a um prolongamento do intervalo QT de 405 ms antes do tratamento para 460 e 470 ms após a combinação. 	NI
Lane et al., 2020	Coorte retrospectivo	Pacientes com artrite reumatóide; > 18 anos de idade (n=130.000)	Hidroxiclороquina + azitromicina	<ul style="list-style-type: none"> Uma análise retrospectiva com 130 mil pacientes mostrou um risco de morte cardiovascular 119% maior em 30 dias (HR 2,19 [1,22-3,94] com associação de hidroxiclороquina + azitromicina. Foi observado um 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]). 	<i>National Institute for Health Research (NIHR) Oxford Biomedical Research Centre (BRC) e Senior Research Fellowship (DPA), US National Institutes of Health, Janssen Research & Development, IQVIA, Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI)</i>
Ramireddy et al., 2020	Coorte única	Pacientes sob investigação e pacientes com diagnóstico de Covid-19	Hidroxiclороquina + azitromicina	<ul style="list-style-type: none"> Dos 98 pacientes incluídos no estudo, 61 pacientes fizeram uso de hidroxiclороquina mais azitromicina. 	<i>Cedars-Sinai</i>

		(n=61)		<ul style="list-style-type: none">As alterações no QTc foram mais altas com a combinação dos dois fármacos, porém não significativo, quando comparado com o grupo de pacientes que receberam só azitromicina (n=27).	
--	--	--------	--	--	--

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**. O estudo Gabriels et al., 2020 foi considerado com alto risco de viés por se tratar de um relato de caso.

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	Baixo risco Os autores relatam o método de randomização e ele parece adequado.
Sigilo de alocação	Baixo risco Os autores relatam o método para manter o sigilo de alocação dos participantes e ele parece adequado.
Mascaramento de participantes/equipe	Baixo risco Os autores relatam o método para manter o mascaramento e ele parece adequado.
Mascaramento do avaliador dos desfechos	Risco incerto Não está claro se o avaliador dos desfechos foi mascarado
Relato seletivo dos desfechos	Baixo risco 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	Baixo risco Não foi identificada nenhuma outra fonte de viés aparente.

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

Domínio	Gautret 2020a
Viés devido a fatores de confusão	<p>Risco sério de viés</p> <p>A média de idade dos participantes na linha de base foi de 51,2 anos (desvio-padrão 18,7) no grupo hidroxicloroquina e 37,3 (desvio-padrão 24,0) anos no grupo controle. Esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p < 0,06$) porém não se pode ignorar o fato de que houve um desbalanço importante neste fator prognóstico. O fato de a média de idade ser maior no grupo intervenção pode indicar que foi dada a preferência à inclusão de participantes com outros fatores de risco no grupo tratamento.</p>
Viés relacionados à seleção dos participantes no estudo	<p>Risco crítico de viés</p> <p>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.</p>
Viés na classificação das intervenções	<p>Risco de viés baixo</p> <p>O estudo foi prospectivo e aparentemente não houve risco associado a classificação das intervenções.</p>
Viés devido a desvio das intervenções	<p>Risco sério de viés</p> <p>Estudo aberto, no qual seis dos 26 pacientes (23%) do grupo hidroxicloroquina também receberam azitromicina como cointervenção. Além disso, cointervenções não foram controladas e provavelmente não foram distribuídas de modo homogêneo entre os grupos de intervenção comparados.</p>
Viés devido à perda de informação (relato incompleto dos desfechos)	<p>Risco sério de viés</p> <p>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.</p>
Viés relacionado à avaliação/mensuração dos desfechos	<p>Risco de viés moderado</p> <p>Estudo aberto. Não foi descrito quem realizou a avaliação dos desfechos. Apesar de o desfecho ser laboratorial, os procedimentos de coleta dos</p>

	<i>swabs</i> podem ser diferentes a depender do conhecimento sobre a alocação do participante.
Viés relacionado ao relato dos desfechos	Risco sério de viés 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].
Viés geral	Risco sério de viés O estudo possui risco sério de viés para vários domínios considerados na avaliação.

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

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

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

Questões

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

Avaliação da certeza da evidência

Foi utilizada a metodologia GRADE para avaliar a certeza da evidência para os desfechos de interesse dessa revisão (listados na seção métodos). A certeza da evidência foi considerada baixa para todos os desfechos incluídos. A tabela resumo com os achados dos estudos e as justificativas da avaliação estão apresentadas no **Apêndice 4**.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática identificou onze estudos clínicos com dados disponíveis e treze protocolos registrados em andamento.

A associação da hidroxiquina/cloroquina e azitromicina mostrou negatividade de detecção viral^{4,17,18} relato de pouca mortalidade (13/1261)^{10,15,17-19} e piora nos desfechos cardiovasculares (intervalo QTc prolongado, aumento no risco de angina e insuficiência cardíaca)^{11-16,19}. 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 hidroxiquina + azitromicina versus hidroxiquina + amoxicilina¹¹.

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

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

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 11 estudos clínicos com dados disponíveis e 13 protocolos registrados em andamento que se propõem a avaliar os efeitos da hidroxicloroquina/cloroquina associada a azitromicina no paciente com Covid-19. Até o momento, a eficácia e a segurança dessa intervenção para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas incertas. 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 TJJCMLTPMJWVA. 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. 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.
10. Early Description of Coronavirus 2019 Disease in Kidney Transplant Recipients in New York. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2020.
11. 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.
12. Ramireddy, al.; e. Experience with Hydroxychloroquine and Azithromycin in the COVID-19 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. 2020. Accessed 01/05, 2020.
13. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute

- Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*. 2020;3(4):e208857.
14. 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.
 15. Chorin E. et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. 2020. Accessed 01/05, 2020.
 16. Gabriels J, Saleh M, Chang D, Epstein LM. Inpatient use of mobile continuous telemetry for COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *HeartRhythm Case Reports*. 2020.
 17. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel medicine and infectious disease*. 2020:101663.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(3).
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.

APÊNDICES

Apêndice 1. Estratégias utilizadas para as buscas eletrônicas.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultado
MEDLINE (via PubMed)	<p>#1 "Coronavirus"[Mesh] OR "Covid-19" OR (COVID) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12" OR "novel coronavirus" OR "covid-19" OR "sarscov 2" OR "Betacoronavirus*"</p> <p>#2 "Anti-Bacterial Agents" [mesh] OR "Anti-Bacterial Agents" OR "Agents, Anti-Bacterial" OR "Anti-Bacterial Agents" OR "Antibacterial Agents" OR "Agents, Antibacterial" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Anti-Bacterial Compounds" OR "Compounds, Anti-Bacterial" OR "Bacteriocidal Agents" OR "Agents, Bacteriocidal" OR "Bacteriocides" OR "Anti-Mycobacterial Agents" OR "Agents, Anti-Mycobacterial" OR "Anti Mycobacterial Agents" OR "Antimycobacterial Agents" OR "Agents, Antimycobacterial" OR "Antibiotics" OR "Antibiotic" OR "antimicrobials" OR "antibacterials" OR "Azithromycin" [mesh] OR "Azythromycin" OR "Sumamed" OR "Toraseptol" OR "Vinzam" OR "CP-62993" OR "CP 62993" OR "CP62993" OR "Zithromax" OR "Azitrocin" OR "Azadose" OR "Ultreon" OR "Zitromax" OR "Azithromycin Dihydrate" OR "Dihydrate, Azithromycin" OR "Azithromycin Monohydrate" OR "Monohydrate, Azithromycin" OR "Goxal" OR "Zentavion"</p> <p>#3 "Hydroxychloroquine"[Mesh] OR (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine) OR "Chloroquine"[Mesh] OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR "Antimalarials"[Mesh] OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-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>	43
Embase	#1 ('sars-related coronavirus'/exp OR 'sars-related coronavirus' OR 'covid 19' OR 'Covid-19' OR 'novel coronavirus' OR 'sars-cov2' OR 'sars-ncov' OR 'sars-cov-2') AND [embase]/lim	44

	<p>#2 'antibiotic agent'/exp OR 'azithromycin'/exp OR 'Antibiotics' OR 'Antibiotic'</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 chlorchinolin diphosphate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorchinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorchinolin 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 nivaquine OR 'nivaquine (b)' OR 'nivaquine b' OR 'nivaquine dp' OR 'nivaquine forte' OR 'p roquine' OR quinachlor OR quingamine OR repal OR resochen OR resocheme OR resochin OR 'resochin 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</p>	
--	---	--

	<p>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>#3 #1 AND #3 AND #4</p>	
Cochrane Library	<p># 1 MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees</p> <p>#3 "Covid-19" OR (Covid) OR (Coronavirus) OR (SARS-CoV-2) OR (Coronaviruses) OR (Deltacoronavirus) OR (Deltacoronaviruses) OR "Munia coronavirus HKU13" OR (Coronavirus HKU15) OR (Coronavirus, Rabbit) OR (Rabbit Coronavirus) OR (Coronaviruses, Rabbit) OR (Rabbit Coronaviruses) OR "Bulbul coronavirus HKU11" OR "Thrush coronavirus HKU12"</p> <p>#4 #1 OR #2 OR #3</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Azithromycin] explode all trees</p> <p>#7 #5 OR #6</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Antimalarials] explode all trees</p> <p>#11 (Hydroxychloroquine) OR (Oxychlorochin) OR (Oxychloroquine) OR (Hydroxychlorochin) OR (Plaquenil) OR (Hydroxychloroquine Sulfate) OR "Hydroxychloroquine Sulfate (1:1) Salt" OR (Hidroxicloroquina) OR (Hydroxychloroquine) OR (Hydroxychloroquinum) OR (Oxichlorochine) OR (Oxichloroquine) OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR Chloroquine OR (Antimalarials) OR (Antimalarial Agents) OR (Agents, Antimalarial) OR (Antimalarial Drugs) OR (Drugs, Antimalarial) OR (Anti-Malarials) OR (Anti Malarials) OR "(N4-(7-Chloro-4-quinolinyl)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric OR Plaquenil</p> <p>#12 #8 OR #9 OR #10 OR #11</p> <p>#4 AND #7 AND #12</p>	0
Medrxiv	<p>("Anti-Bacterial Agents" OR antibiotics OR Azithromycin) AND (Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR</p>	46

	Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial)	
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
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)	65

Apêndice 2. Estudos excluídos e razões para exclusão.

Estudo (Autor/ano)	Motivo de exclusão
Colson et al., 2020	Delineamento
Kim et al., 2020	Desfecho
Mitra et al., 2020	Delineamento
Pereira et al., 2020	Dados não informados
Sarayani et al., 2020	Delineamento

Apêndice 3. 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
NCT0436523	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 do agente; Coleta de amostras de swab de	Rutgers, The State University of New Jersey

							orofaringe; Coleta de amostras de sangue	
NCT04321278	Recrutando	I: 28/03/2020 T: 03/08/2020	ECR fase III	Infecção por Corona vírus (440)	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Hidroxicloroquina	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)	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Hidroxicloroquina + placebo	Tempo para melhora clínica de pelo menos 1 nível na escala ordinal entre o Dia 1 (dia da primeira administração do medicamento do estudo) até o Dia 11 (dia após o último dia de tratamento); Estado clínico avaliado por escala ordinal; transferência para UTI; Duração do dia no hospital; Mortalidade Hospitalar; Necessidade de ventilação mecânica; Ocorrência de evento adverso grau 3-4; Alongamento de QTc;	University Hospital, Montpellier

							Evolução das imagens da tomografia computadorizada pulmonar	
NCT04358081	Ainda não recrutando	I: 30/04/2020 T: 21/06/2020	ECR fase III	Covid-19 (276)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Hidroxiclороquina Placebo	Percentual de participantes que atingem resposta clínica; percentual de participantes com liberação viral; Número de participantes que receberam hidroxiclороquina ou hidroxiclороquina e azitromicina com eventos adversos de hidroxiclороquina ou hidroxiclороquina e azitromicina comparados ao placebo	Novartis Pharmaceuticals; Novartis
NCT04361461	Ainda não recrutando	I: 04/05/2020 T: 04/11/2020	ECR fase III	Infecção por Corona vírus; SARS-CoV 2 (500)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Hidroxiclороquina	Taxa de resposta individual; Mortalidade por todas as causas; Duração da ventilação mecânica; Proporção de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica durante o estudo; Escala Ordinal da Organização Mundial da Saúde (OMS); Duração da internação; Taxas de	Apsen Farmaceutica S.A.; Hospital São Paulo

							descontinuação de medicamentos	
NCT04322123	Recrutando	I: 01/04/2020 T: 30/08/2020	ECR fase III	Infecção por Corona vírus (630)	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Hidroxicloroquina	Avaliação do estado clínico; Escala ordinal em 7 dias; Necessidade de intubação e ventilação mecânica; Uso de ventilação mecânica durante internação hospitalar; Uso de ventilação não invasiva; Tempo de internação hospitalar; Mortalidade por todas as causas; Complicações tromboembólicas; Disfunção renal aguda; Presença de vírus no dia 10 em um subconjunto de 180 pacientes	Hospital do Coração; Hospital Israelita Albert Einstein; Hospital Sirio Libanes; Brazilian Research In Intensive Care Network; EMS
NCT04355052	Recrutando	I: 11/04/2020 T: 11/12/2020	ECR fase III	Covid-19 (250)	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Hidroxicloroquina + 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)	Hidroxicloroquina + Azitromicina	NI	Efeito do HCQ e AZ na prevenção da infecção por Covid-19 entre profissionais de saúde que trabalham com pacientes com Covid-	Iyad Sultan; King Hussein Cancer Center

							19; Segurança de HCQ e AZ; Necessidade de oxigênio; Internação em UTI; Taxa de mortalidade	
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
NCT04354428	Recrutando	I: 16/04/2020 T: 01/10/2020	ECR fase II e III	Covid-19 SARS-CoV 2 (630)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Hidroxiclороquina + 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)	Hidroxiclороquina + Azitromicina	Hidroxiclороquina + Doxicilina Hidroxiclороquina + Clindamicina	Melhoria na medição de FMTVDM com energia nuclear	The Camelot Foundation

						<p>Hidroxicloroquina + Clindamicina + Primaquina - dose baixa</p> <p>Hidroxicloroquina + Clindamicina + Primaquina - dose alta</p> <p>Remdesivir</p> <p>Tocilizumabe</p> <p>Metilprednisolona</p> <p>Interferon Alfa2B</p> <p>Losartana</p> <p>Soro convalescente</p>	<p>imagem; Status do ventilador; Status de sobrevivência</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--	--

Legenda: COVID-19, Doença do Coronavírus 2019; ECR, Ensaio Clínico Randomizado; SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

Apêndice 4. Tabela com sumário dos resultados e certeza no conjunto de evidências.

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	hidroxicloroquina/cloroquina + azitromicina	não utilizar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Negativação de detecção viral (PCR)												
3	estudo observacional	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	<p>Million et al., 2020: Dos 1061 pacientes avaliados, após dez dias de tratamento com hidroxiclороquina + azitromicina, a persistência do derramamento viral foi observada em 47 pacientes (4,4%).</p> <p>Gautret et al.; 2020a: O grupo hidroxiclороquina + azitromicina teve 100% de pacientes negativados (n=6/6) em comparação ao grupo hidroxiclороquina 57,1% (n=8/14).</p> <p>Gautret et al., 2020b: Dos 80 pacientes, após o tratamento hidroxiclороquina + azitromicina, observou-se uma queda rápida da carga viral nasofaríngea, com 83% de negativos no 7^a dia e 93% no 8^a dia.^b</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	IMPORTANTE			
Mortalidade cardiovascular												
1	estudo observacional	não grave	não grave	grave ^c	não grave	forte associação	<p>Lane et al., 2020: Uma análise retrospectiva com 130 mil pacientes com artrite reumatóide mostrou um risco de morte cardiovascular 119% maior em 30 dias (HR2,19 [1,22-3,94] com a associação de hidroxiclороquina + azitromicina em comparação com hidroxiclороquina + amoxicilina.</p>	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO			

Mortalidade por todas as causas

Avaliação da certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	hidroxicloroquina/cloroquina + azitromicina	não utilizar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
6	estudo observacional	grave ^d	não grave	não grave	não grave	nenhum	Efeito combinado de seis estudos observacionais (Million et al., 2020, Gautret et al., 2020b, Molina et al., 2020, Chorin et al., 2020, Columbia University Kidney Transplant Program, 2020, Borba et al., 2020) observou -se 35 mortes num total de 1342 pacientes incluídos.				⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

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

Avaliação da certeza							Número de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	hidroxicloroquina/cloroquina + azitromicina	não utilizar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
6	estudo observacional	não grave	não grave	grave ^a	não grave	forte associação	<p>Lane et al., 2020: Uma análise retrospectiva com 130 mil pacientes com artrite reumatóide mostrou aumento no risco de angina (HR 1,15 [IC 95% 1,05-1,26]) e insuficiência cardíaca (HR 1,22 [IC 95% 1,02-1,45]) com associação de hidroxicloroquina + azitromicina.</p> <p>Million et al., 2020: Dos 1061 pacientes utilizando associação de hidroxicloroquina + azitromicina, nenhum paciente apresentou toxicidade cardíaca.</p> <p>Borba et al., 2020: 11/73 pacientes tratados com alta e baixa doses de cloroquina + ceftriaxona + azitromicina apresentaram um intervalo QTc > 500ms.</p> <p>Chorin et al., 2020: Dos 84 pacientes tratados utilizando a combinação de hidroxicloroquina + azitromicina, 30% dos pacientes apresentaram aumento de QTc em mais de 40ms. Em 11% dos pacientes, o QTc aumentou para > 500 ms.</p> <p>Chang 2020: Ao longo de 295 pacientes-dia, houve 28 alertas urgentes para 18 (15,4%) pacientes. A fibrilação atrial com resposta ventricular rápida foi a mais comum (15, 53,6%). Houve cinco (17,9%) alertas para QTc > 500ms.</p> <p>Ramireddy et al., 2020: Dos 98 pacientes incluídos no estudo, 61 pacientes fizeram uso de hidroxicloroquina mais azitromicina. As alterações no QTc foram mais altas com a combinação dos dois fármacos, porém não significativo, quando comparado com o grupo de pacientes que receberam só azitromicina (n=27).^e</p>				⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo

Explicações

a. Gautret et al., 2020a possui risco sério de viés para vários domínios considerados na avaliação. b. O estudo Lane et al., 2020 incluiu pacientes com artrite reumatóide. c. Série de casos com 10 pacientes. Após o tratamento com a combinação de hidroxicloroquina (600mg) + azitromicina (500 mg no 1º dia, 250 nos próximos 4 dias), 8 pacientes (80%, IC de 95%: 49-94) apresentaram detecção viral positiva após avaliação com PCR (Molina et al., 2020). d. Borba, et al, 2020 avaliaram HCQ 600 bid versus HCQ 450 bid (ambos os braços com associação com AZT), havendo interrupção precoce no grupo de dose alta por aumento de mortalidade. e. Gabriels et al., 2020: Mulher de 72 anos com história de fibrilação atrial recebendo hidroxicloroquina mais azitromicina, realizou monitoramento de eletrocardiograma duas vezes por dia através de telemetria. No segundo dia, depois da primeira dose do medicamento, paciente apresentou um episódio de arritmia. Paciente foi medicada e retornou ao ritmo sinusal. Seu tratamento com hidroxicloroquina mais azitromicina foi continuado, sem mais eventos arrítmicos apresentando uma QTc estável. Molina et al., 2020: 1/11 pacientes a combinação de hidroxicloroquina (600mg) + azitromicina (500 mg no 1º dia, 250 nos próximos 4 dias) foi descontinuada após 4 dias devido a um prolongamento do intervalo QT de 405 ms antes do tratamento para 460 e 470 ms após a combinação

Apêndice 5. Tabela da Evidência à Decisão do webapp GRADEpro.

AVALIAÇÃO

Efeitos desejáveis		
Quão substanciais (considerados importantes) são os efeitos esperados desejáveis		
JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<p>o Não relevante</p> <p>o Pequeno</p> <p>o Moderado</p> <p>o Grande</p> <p>o Há variabilidade</p> <p>o Não é possível dar uma resposta</p>	<p>Efeitos desejáveis</p> <p><u>Negativação de detecção viral (PCR)</u></p> <p>Quatro estudos de coorte avaliaram esse desfecho. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido a risco de viés e imprecisão.</p> <p>Gautret et al., 2020b: Dos 80 pacientes, após o tratamento hidroxicloroquina (200mg) + azitromicina (500 mg no 1ª dia, 250 nos próximos 4 dias), observou-se uma queda rápida da carga viral nasofaríngea, com 83% de negativos no 7ª dia e 93% no 8ª dia.</p> <p>Molina et al., 2020: Dos 10 pacientes, após o tratamento com a combinação de hidroxicloroquina (600mg) + azitromicina (500 mg no 1ª dia, 250 nos próximos 4 dias), 8 pacientes (80%, IC de 95%: 49-94) apresntaram detecção viral positiva após avaliação com PCR.</p> <p>Gautret 2020a: O grupo hidroxicloroquina + azitromicina teve 100% de pacientes negativados (n=6/6) em comparação ao grupo hidroxicloroquina 57,1% (n=8/14).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Deve-se ter cautela ao usar cloroquina ou hidroxicloroquina em associação com azitromicina, pois pode aumentar o risco de complicações cardíacas, provavelmente pelo efeito sinérgico de prolongar o intervalo QT. • Segundo a OMS, no paciente com suspeita de Covid-19, deve-se realizar a administração de antimicrobianos empíricos apropriados dentro de 1 hora após a identificação da sepse (Rhodes et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med.)

	<p>Raoult et al., 2020: Dos 1061 pacientes avaliados, após dez dias de tratamento com hidroxicloroquina + azitromicina, a persistência do derramamento viral foi observado em 47 pacientes (4,4%).</p> <p><u>Mortalidade por todas as causas</u></p> <p>Seis estudos de coorte avaliaram esse desfecho. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido a risco de viés e inconsistência.</p> <p>Borba et al., 2020: ECR randomizado pacientes em uso de altas doses (600mg CQ duas vezes ao dia por 10 dias ou dose total 12g) versus dosagem mais baixa (450 mg por 5 dias, duas vezes ao dia apenas no primeiro dia ou dose total de 2,7 g). Estudo interrompido prematuramente. Com a associação de cloroquina + ceftriaxona + azitromicina observou-se uma taxa de mortalidade geral de 13,5% (IC95% = 6,9-23,0%).</p> <p>Raoult et al., 2020: Dos 1071 pacientes utilizando associação de hidroxicloroquina + azitromicina, 5 pacientes faleceram (0,47%) (74-95 anos).</p> <p>Gautret et al., 2020b: Dos 80 pacientes tratados utilizando a combinação de hidroxicloroquina (200mg) + azitromicina (500 mg no 1ª dia, 250 nos próximos 4 dias), 1 paciente faleceu (1,25%).</p> <p>Molina et al., 2020: Dos 11 pacientes tratados utilizando a combinação de hidroxicloroquina (600mg) + azitromicina (500 mg no 1ª dia, 250 nos próximos 4 dias), 1 paciente faleceu (9%).</p> <p>Chorin et al., 2020: Dos 84 pacientes tratados utilizando a combinação de hidroxicloroquina + azitromicina, 4 pacientes faleceram de falência de múltiplos órgãos, sem evidência de arritmia (4,76%).</p> <p>Columbia University Kidney Transplant Program, 2020: Dos 15 pacientes incluídos no estudos, 9 (60%) fizeram uso de hidroxicloroquina mais azitromicina. Desses, dois pacientes faleceram.</p>	
--	--	--

Efeitos indesejáveis		
Quão substanciais (considerados importantes) são os efeitos esperados indesejáveis?		
JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeno <input type="radio"/> Não relevante <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Não é possível dar uma resposta 	<p>Nenhum ECR foi encontrado avaliando a efetividade da associação de hidroxiclороquina/cloroquina com azitromicina.</p> <p>Efeitos indesejáveis</p> <p><u>Mortalidade cardiovascular</u></p> <p>Uma coorte avaliou esse desfecho. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido a evidência indireta.</p> <p>Uma análise retrospectiva com 130 mil pacientes com artrite reumatóide mostrou um risco de morte cardiovascular 119% maior em 30 dias (HR2,19 [1,22-3,94] com a associação de hidroxiclороquina + azitromicina em comparação com hidroxiclороquina + azitromicina + amoxicilina.</p> <p><u>Desfechos cardiovasculares</u></p> <p>Oito estudos de coorte avaliaram esse desfecho. A certeza da evidência foi classificada como muito baixa devido a risco de viés, inconsistência e evidência indireta.</p> <p>Lane et al., 2020: Uma análise retrospectiva com 130 mil pacientes com artrite reumatóide mostrou aumento no risco de angina (HR 1,15 [IC 95% 1,05-1,26]) e insuficiência cardíaca (HR 1,22 [IC 95% 1,02-1,45]) com associação de hidroxiclороquina + azitromicina.</p> <p>Raoult et al., 2020: Dos 1061 pacientes utilizando associação de hidroxiclороquina + azitromicina, nenhum paciente apresentou toxicidade cardíaca.</p>	

	<p>Borba et al., 2020: Alta dose de cloroquina + ceftriaxona + azitromicina apresentou um intervalo QTc > 500ms (25%).</p> <p>Molina et al., 2020: 1/11 pacientes a combinação de hidroxicloroquina (600mg) + azitromicina (500 mg no 1º dia, 250 nos próximos 4 dias) foi descontinuada após 4 dias devido a um prolongamento do intervalo QT de 405 ms antes do tratamento para 460 e 470 ms após a combinação.</p> <p>Chorin et al., 2020: Dos 84 pacientes tratados utilizando a combinação de hidroxicloroquina + azitromicina, 30% dos pacientes apresentaram aumento de QTc em mais de 40ms. Em 11% dos pacientes, o QTc aumentou para > 500 ms, representando um grupo de alto risco para arritmia.</p> <p>Chang 2020: Ao longo de 295 pacientes-dia, houve 28 alertas urgentes para 18 (15,4%) pacientes. A fibrilação atrial com resposta ventricular rápida foi a mais comum (15, 53,6%). Houve cinco (17,9%) alertas para QTc > 500ms.</p> <p>Gabriels et al., 2020: Mulher de 72 anos com história de fibrilação atrial recebendo hidroxicloroquina mais azitromicina, realizou monitoramento de eletrocardiograma duas vezes por dia através de telemetria. No segundo dia, depois da primeira dose do medicamento, paciente apresentou um episódio de arritmia. Paciente foi medicada e retornou ao ritmo sinusal. Seu tratamento com hidroxicloroquina mais azitromicina foi continuado, sem mais eventos arrítmicos apresentando uma QTc estável.</p> <p>Ramireddy et al., 2020: Dos 98 pacientes incluídos no estudo, 61 pacientes fizeram uso de hidroxicloroquina mais azitromicina. As alterações no QTc foram mais altas com a combinação dos dois fármacos, porém não significativo, quando comparado com o grupo de pacientes que receberam só azitromicina (n=27).</p>	
<p>Certeza da evidência Qual é a certeza geral da evidência dos efeitos?</p>		
<p>JULGAMENTO</p>	<p>EVIDÊNCIAS DE PESQUISA</p>	<p>CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS</p>

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Muito baixo <input checked="" type="radio"/> Baixo <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Alto <input type="radio"/> Nenhum estudo incluído 	<p>Certeza da evidência baixa devido a risco de viés, inconsistência, imprecisão e evidência indireta.</p>	
<p>Recursos necessários Quão grande são os requisitos de recursos (custos)?</p>		
JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grandes custos <input type="radio"/> Custos moderados <input type="radio"/> necessidade de recursos similares <input type="radio"/> Economia moderada <input type="radio"/> Grande economia <input type="radio"/> Há variabilidade <input type="radio"/> Não é possível dar uma resposta 	<p>Azitromicina 500 mg VO - 7 dias. Preço: R\$ 3,43 (R\$ 0,49 preço unitário - Banco de Preços).</p> <p>Azitromicina 500 mg IV - 7 dias. Preço: R\$ 106,61 (R\$ 15,23 preço unitário - Banco de Preços).</p> <p>400 mg hidroxicloroquina: Valor unitário R\$1,37 250 mg cloroquina: Valor unitário R\$0,47</p>	
<p>Viabilidade A intervenção é viável para implementar?</p>		
JULGAMENTO	EVIDÊNCIAS DE PESQUISA	CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Provavelmente não <input type="radio"/> Provavelmente sim <input type="radio"/> Sim 	<ul style="list-style-type: none"> - Profissionais: medo de risco de arritmia, em especial paciente ambulatorial - Uso aceitavel e parece ser melhor tolerado 	

<p><input type="radio"/> Há variabilidade <input type="radio"/> Não é possível dar uma resposta</p>	<p>- Medicamento disponível e de fácil manejo</p>	
---	---	--