

# Dados de Vida Real sobre o Uso da Hidroxicloroquina ou da Cloroquina Combinadas ou Não à Azitromicina em Pacientes com Covid-19: Uma Análise Retrospectiva no Brasil

*Real-Life Data on Hydroxychloroquine or Chloroquine with or Without Azithromycin in COVID-19 Patients: A Retrospective Analysis in Brazil*

Maíra Viana Rego Souza-Silva,<sup>1\*</sup> Daniella Nunes Pereira,<sup>1\*</sup> Magda Carvalho Pires,<sup>2</sup> Isabela Muzzi Vasconcelos,<sup>2</sup> Alexandre Vargas Schwarzbald,<sup>3</sup> Diego Henrique de Vasconcelos,<sup>1</sup> Elayne Crestani Pereira,<sup>4</sup> Euler Roberto Fernandes Manenti,<sup>5</sup> Felício Roberto Costa,<sup>6</sup> Filipe Carrilho de Aguiar,<sup>7</sup> Fernando Anschau,<sup>8</sup> Frederico Bartolazzi,<sup>9</sup> Guilherme Fagundes Nascimento,<sup>10</sup> Heloisa Reniers Vianna,<sup>11</sup> Joanna d'Arc Lyra Batista,<sup>12,13</sup> Juliana Machado-Rugolo,<sup>14</sup> Karen Brasil Ruschel,<sup>15,16</sup> Maria Angélica Pires Ferreira,<sup>17</sup> Leonardo Seixas de Oliveira,<sup>18</sup> Luanna Silva Monteiro Menezes,<sup>19</sup> Patricia Klarmann Ziegelmann,<sup>20</sup> Marcela Gonçalves Trindade Tofani,<sup>21</sup> Maria Aparecida Camargos Bicalho,<sup>22</sup> Matheus Carvalho Alves Nogueira,<sup>23</sup> Milton Henriques Guimarães-Júnior,<sup>24</sup> Rúbia Laura Oliveira Aguiar,<sup>25</sup> Danyelle Romana Alves Rios,<sup>26</sup> Carisi Anne Polanczyk,<sup>27,28,29</sup> Milena Soriano Marcolino<sup>30,31</sup>

Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais,<sup>1</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Departamento de Estatística – Instituto de Ciências Exatas (ICE) – Universidade Federal de Minas Gerais,<sup>2</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Universitário de Santa Maria (EBSERH) – Universidade Federal de Santa Maria,<sup>3</sup> Santa Maria, RS – Brasil

Hospital SOS Córdio,<sup>4</sup> Florianópolis, SC – Brasil

Instituto de Medicina Vascular – Hospital Mãe de Deus,<sup>5</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Municipal Odilon Behrens,<sup>6</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco,<sup>7</sup> Recife, PE – Brasil

Programa de Avaliação e Produção de Tecnologias para o Sistema Único de Saúde - Hospital Nossa Senhora da Conceição e Hospital Cristo

Redentor,<sup>8</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Santo Antônio,<sup>9</sup> Curvelo, MG – Brasil

Hospital Unimed,<sup>10</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Universitário Ciências Médicas,<sup>11</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Mãe de Deus – Universidade Federal da Fronteira Sul,<sup>12</sup> Chapecó, SC – Brasil

Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS/CNPq),<sup>13</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu,<sup>14</sup> Botucatu, SP – Brasil

Hospital Mãe de Deus – Hospital Universitário de Canoas - Universidade Federal do Rio Grande do Sul,<sup>15</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS/CNPQ),<sup>16</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre,<sup>17</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Santa Rosália,<sup>18</sup> Teófilo Otoni, MG – Brasil

Hospital Luxemburgo,<sup>19</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Tacchini,<sup>20</sup> Bento Gonçalves, RS – Brasil

Hospital Sempër,<sup>21</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina - Hospitais Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG),<sup>22</sup> Belo

Horizonte, MG – Brasil

Hospitais da Rede Mater Dei,<sup>23</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Hospital Márcio Cunha,<sup>24</sup> Ipatinga, MG – Brasil

Hospital Metropolitan Doutor Célio de Castro,<sup>25</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Universidade Federal de São João del-Rei,<sup>26</sup> Divinópolis, MG – Brasil

Universidade Federal do Rio Grande do Sul,<sup>27</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS/CNPq),<sup>28</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Hospital Moinhos de Vento,<sup>29</sup> Porto Alegre, RS – Brasil

Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais,<sup>30</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

Centro de Telessaúde do Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais,<sup>31</sup> Belo Horizonte, MG – Brasil

\* Esses autores contribuíram igualmente no trabalho

**Correspondência:** Milena Soriano Marcolino •

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais – Avenida Professor Alfredo Balena, 110 Sala 107. Ala Sul. CEP 30130-100, Santa Efigênia, Belo Horizonte, MG – Brasil

Artigo recebido em 19/01/2023, revisado em 03/07/2023, aceito em 17/07/2023

**DOI:** <https://doi.org/10.36660/abc.20220935>

## Resumo

**Fundamento:** Apesar da ausência de evidência mostrando benefícios da hidroxicloroquina e da cloroquina combinadas ou não à azitromicina no tratamento da covid-19, esses medicamentos têm sido amplamente prescritos no Brasil.

**Objetivos:** Avaliar desfechos, incluindo mortalidade hospitalar, alterações eletrocardiográficas, tempo de internação, admissão na unidade de terapia intensiva, e necessidade de diálise e de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com covid-19 que receberam cloroquina ou hidroxicloroquina, e comparar os desfechos entre aqueles pacientes e seus controles pareados.

**Métodos:** Estudo multicêntrico retrospectivo do tipo coorte que incluiu pacientes com diagnóstico laboratorial de covid-19 de 37 hospitais no Brasil de março a setembro de 2020. Escore de propensão foi usado para selecionar controles pareados quanto a idade, sexo, comorbidades cardiovasculares, e uso de corticosteroides durante a internação. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

**Resultados:** Dos 7850 pacientes com covid-19, 673 (8,6%) receberam hidroxicloroquina e 67 (0,9%) cloroquina. A idade mediana no grupo de estudo foi 60 (46-71) anos e 59,1% eram mulheres. Durante a internação, 3,2% dos pacientes apresentaram efeitos adversos e 2,2% necessitaram de interromper o tratamento. Alterações eletrocardiográficas foram mais prevalentes no grupo hidroxicloroquina/cloroquina (13,2% vs. 8,2%,  $p=0,01$ ), e o prolongamento do intervalo QT corrigido foi a principal diferença (3,6% vs. 0,4%,  $p < 0,001$ ). O tempo mediano de internação hospitalar foi maior no grupo usando CQ/HCQ em relação aos controles (9,0 [5,0-18,0] vs. 8,0 [4,0-14,0] dias). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto a admissão em unidade de terapia intensiva (35,1% vs. 32,0%;  $p=0,282$ ), ventilação mecânica invasiva (27,0% vs. 22,3%;  $p=0,074$ ) ou mortalidade (18,9% vs. 18,0%;  $p=0,682$ ).

**Conclusão:** Pacientes com covid-19 tratados com cloroquina ou hidroxicloroquina apresentaram maior tempo de internação hospitalar, em comparação aos controles. Não houve diferença em relação a admissão em unidade de terapia intensiva, necessidade de ventilação mecânica e mortalidade hospitalar.

**Palavras-chave:** Cloroquina; Hidroxicloroquina; azitromicina; covid-19.

## Abstract

**Background:** Despite no evidence showing benefits of hydroxychloroquine and chloroquine with or without azithromycin for COVID-19 treatment, these medications have been largely prescribed in Brazil.

**Objectives:** To assess outcomes, including in-hospital mortality, electrocardiographic abnormalities, hospital length-of-stay, admission to the intensive care unit, and need for dialysis and mechanical ventilation, in hospitalized COVID-19 patients who received chloroquine or hydroxychloroquine, and to compare outcomes between those patients and their matched controls.

**Methods:** A retrospective multicenter cohort study that included consecutive laboratory-confirmed COVID-19 patients from 37 Brazilian hospitals from March to September 2020. Propensity score was used to select matching controls by age, sex, cardiovascular comorbidities, and in-hospital use of corticosteroid. A  $p$ -value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** From 7,850 COVID-19 patients, 673 (8.6%) received hydroxychloroquine and 67 (0.9%) chloroquine. The median age in the study group was 60 years (46 - 71) and 59.1% were women. During hospitalization, 3.2% of patients presented side effects and 2.2% required therapy discontinuation. Electrocardiographic abnormalities were more prevalent in the chloroquine/hydroxychloroquine group (13.2% vs. 8.2%,  $p=0.01$ ), and the long corrected QT interval was the main difference (3.6% vs. 0.4%,  $p < 0.001$ ). There was no statistical differences between group in intensive care unit admission (35.1% vs. 32.0%;  $p=0.282$ ), invasive mechanical ventilation support (27.0% vs. 22.3%;  $p=0.074$ ) or mortality (18.9% vs. 18.0%;  $p=0.682$ ).

**Conclusion:** COVID-19 patients treated with chloroquine or hydroxychloroquine had a longer hospital length of stay, when compared to matched controls. Intensive care unit admission, invasive mechanical ventilation, dialysis and in-hospital mortality were similar.

**Keywords:** Chloroquine; Hydroxychloroquine; Azithromycin; COVID-19.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

## Introdução

A pandemia da covid-19 provocou um esforço global sem precedentes na busca de tratamentos efetivos no combate à doença. Nesse contexto, a hidroxicloroquina (HCQ) e a cloroquina (CQ) chamaram a atenção da comunidade científica devido à evidência, *in vitro*, de atividade antiviral e efeito imunomodulatório, o que, em teoria, preveniria a

tempestade de citocina.<sup>1</sup> Estudos *in vitro* também mostraram que a azitromicina (AZT) poderia ter um efeito sinérgico sobre os efeitos da HCQ/CQ contra o SARS-CoV-2.<sup>2</sup> Além disso, ambas as medicações são acessíveis e prontamente disponíveis em todo o mundo, possuem um perfil de segurança bem conhecido, e rapidamente se tornaram tratamentos potenciais da covid-19.<sup>2</sup>

**Figura Central:** Dados da Vida Real sobre o Uso da Hidroxicloroquina ou da Cloroquina Combinada ou Não à Azitromicina em Pacientes com Covid-19: Uma Análise Retrospectiva no Brasil



### Características do estudo

Uma análise pareada (1:1) de coorte retrospectiva multicêntrica com 7850 pacientes adultos com diagnóstico de covid-19 confirmado.

Os dados foram coletados dos prontuários médicos em 37 hospitais de 17 cidades brasileiras.

### Resultados

Dos pacientes em tratamento com HCQ/CQ, 3,2% apresentaram efeitos adversos, e 2,2% necessitaram de interromper o tratamento.

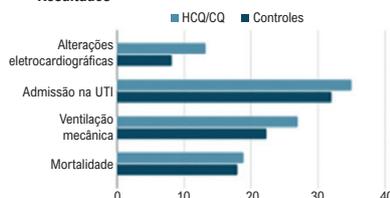
Por se tratar de uma análise pareada, a idade mediana, a proporção de homens e mulheres, a prevalência de comorbidades, e admissão hospitalar foram similares entre os grupos.



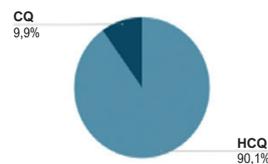
Dos 7850 pacientes com covid-19, 673 receberam hidroxicloroquina e 67 receberam cloroquina.

A idade mediana foi 60 anos de idade, e 59,1% eram mulheres.

### Resultados



### Em tratamento



Pacientes tratados com cloroquina ou hidroxicloroquina apresentaram maior tempo de internação hospitalar que os controles, enquanto admissão na UTI, necessidade de ventilação mecânica e mortalidade foram similares entre casos e controles.

Arq Bras Cardiol. 2023; 120(9):e20220935

Com base nessa informação preliminar encorajadora, agências reguladoras importantes, tais como a *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA), autorizaram a utilização da HCQ e da CQ fora de ensaios clínicos em março de 2020, dada a situação emergencial.<sup>3,4</sup>

Atualmente, mesmo com resultados robustos de grandes ensaios clínicos randomizados (ECRs), como o RECOVERY<sup>5</sup> e o SOLIDARITY-WHO,<sup>6</sup> e várias metanálises mostrando que não há evidência de benefício dessa terapia, e sim até evidência de prejuízo,<sup>7,8</sup> alguns médicos e diretrizes brasileiras continuaram a recomendar o uso dessa medicação no tratamento da covid-19.<sup>9</sup> Assim, este estudo teve como objetivo avaliar desfechos clínicos e eletrocardiográficos de pacientes internados com covid-19, que receberam HCQ ou CQ, com ou sem AZT, de uma grande coorte de hospitais brasileiros, e comparar os desfechos entre esses pacientes e controles pareados.

## Métodos

### Delineamento do estudo

O presente estudo é um subestudo do Registro covid-19 Brasileiro, um estudo de coorte multicêntrica, que incluiu pacientes consecutivos com diagnóstico de covid-19 confirmado laboratorialmente.<sup>10,11</sup> Este estudo segue as diretrizes STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*).<sup>12</sup> A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa aprovou o desenvolvimento do estudo e dispensou a necessidade de consentimento individual, devido à circunstância da pandemia e análise baseada somente em dados de pacientes não identificados.

A presente análise incluiu pacientes admitidos em 37 hospitais participantes, de 17 cidades brasileiras, de março a setembro de 2020.<sup>10,11</sup> Não houve perdas devido à natureza

retrospectiva do estudo. Pacientes com valores faltantes nas diferentes variáveis não foram excluídos, e não houve valores faltantes relacionados à exposição. Optamos por não aplicar nenhum outro critério de exclusão, uma vez que nosso objetivo foi elaborar uma análise observacional da vida real.

### Coleta de dados

Pesquisadores treinados coletaram os dados dos pacientes dos prontuários médicos utilizando o sistema de captura de dados eletrônicos REDCap® (*Research Data Capture*) disponibilizado pelo Centro de Telessaúde do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.<sup>13,14</sup> Os dados incluíam características demográficas e clínicas, avaliação clínica na internação, dados laboratoriais, de imagem e eletrocardiográficos, intervenções terapêuticas, e desfechos.<sup>10</sup> Para assegurar confiabilidade e monitorar a qualidade dos dados, todas as informações foram submetidas à uma verificação automática periódica para identificar valores discrepantes (*outliers*) e possíveis inconsistências.

### Desfechos

O desfecho primário avaliado foi mortalidade hospitalar por covid-19. Desfechos secundários incluíam anormalidades eletrocardiográficas (ritmo, frequência cardíaca, intervalo QT corrigido, anormalidades estruturais, bloqueios de ramo e taquicardias), tempo de internação hospitalar, admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e necessidade de diálise e de ventilação mecânica invasiva.

### Análise estatística

Para a análise descritiva, as características clínicas e demográficas dos pacientes foram representadas por distribuição de frequência, usando mediana e intervalo interquartil para variáveis contínuas, uma vez que não

apresentaram distribuição normal, e números e porcentagens para as contagens. Pacientes que receberam HCQ ou CQ com ou sem AZT (HCQ/CQ + AZT) em qualquer dosagem foram comparados a controles pareados (pacientes que não receberam esse tratamento) usando o teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher para variáveis categóricas e o teste de soma dos postos de Wilcoxon para variáveis contínuas. No segundo caso, o teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para verificar a normalidade dos dados.

Para fins de comparação, um modelo de escores de propensão (incluindo idade, sexo, número de comorbidades cardiovasculares, hospital de origem e uso de corticoides) foi estimado por regressão logística para ajuste de potenciais variáveis de confusão e pareamento dos pacientes com controles. O grupo controle foi definido pelo escore de propensão mais próximo aos pacientes tratados com CQ (até 0,17 desvio padrão do logit do escore de propensão, em uma escala de 0-1,00), usando o pacote MatchIt no software R.

Para os desfechos admissão na UTI, necessidade de diálise e de ventilação mecânica, os pacientes que usaram HCQ/CQ + AZT após sua ocorrência foram excluídos.

Os resultados foram considerados estatisticamente significativos em um nível de significância de 5%. A análise estatística foi realizada com o software R para estatística computacional (versão 4.2).

## Resultados

Dos 7850 pacientes internados com diagnóstico confirmado de covid-19, 725 (9,2%) receberam HCQ/CQ com ou sem AZT para o tratamento da covid-19 durante a internação, 659 (90,9%) foram tratados com HCQ, 67 (9,2) com CQ e 640 (88,3%) receberam AZT simultaneamente (Tabela Suplementar 1). Desses, 673 pacientes que receberam HCQ/CQ conseguiram ser pareados e a acurácia do modelo de propensão foi 0,91. As diferenças médias padronizadas das principais covariáveis antes e após o pareamento são apresentadas na Tabela Suplementar 2.

A prevalência de comorbidades foi similar entre os dois grupos, como apresentado na Tabela 1, exceto por doença renal crônica, que foi mais frequente em controles. Quanto às características clínicas à admissão, o grupo HCQ/CQ + AZT apresentou uma leve redução na relação  $SpO_2/FiO_2$  em comparação aos controles. As características dos pacientes que foram avaliados quanto à ventilação mecânica invasiva, diálise e admissão em UTI estão descritas na Tabela Suplementar 3.

Em relação à posologia (Tabela 2), a maioria dos pacientes usou HCQ (90,1%) com ou sem AZT, na dose de 850mg no primeiro dia, seguido de 450 mg diariamente durante o tratamento. O tempo mediano de tratamento foi de cinco dias. Trinta pacientes apresentaram efeitos colaterais que foram atribuídos à medicação pela equipe médica assistente, com prolongamento do intervalo QT e sintomas gastrointestinais como os mais comuns. A terapia foi suspensa em 15 pacientes devido aos efeitos adversos.

Menos da metade dos pacientes tratados apresentou registro de eletrocardiograma (ECG) nas primeiras 24 horas

**Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes com covid-19 em tratamento com hidroxicloroquina (HCQ) e a cloroquina (CQ) e controles pareados\***

Características	HCQ/CQ + com ou sem AZT N= 673 <sup>1</sup>	Controles N= 673 <sup>1</sup>	Valor p <sup>2</sup>
<b>Idade (anos)</b>	58,0 (46, 70)	60,0 (46, 71)	0,186
<b>Sexo feminino</b>	376 (55,9)	398 (59,1)	0,247
<b>Doenças cardiovasculares</b>			
Hipertensão	335 (49,8)	351 (52,2)	0,413
Insuficiência cardíaca crônica	37 (5,5)	33 (4,9)	0,713
Doença arterial coronariana	26 (3,9)	23 (3,4)	0,771
Acidente vascular cerebral isquêmico	18 (2,7)	20 (3,0)	0,869
Fibrilação ou flutter atrial	17 (2,5)	14 (2,1)	0,716
<b>Doenças respiratórias</b>			
Asma	53 (7,9)	38 (5,6)	0,129
DPOC	45 (6,7)	33 (4,9)	0,199
<b>Doenças metabólicas</b>			
Diabetes mellitus	196 (29,1)	179 (26,6)	0,331
Obesidade	133 (19,8)	113 (16,8)	0,180
<b>Outras condições</b>			
Doença psiquiátrica	48 (7,1)	44 (6,5)	0,746
Câncer ativo	40 (5,9)	57 (8,5)	0,911
Doença renal crônica	30 (4,5)	49 (7,3)	0,037
Doença reumatológica	21 (3,1)	14 (2,1)	0,304
Cirrose	3 (0,4)	5 (0,7)	0,726
<b>Características clínicas na apresentação</b>			
Ventilação mecânica invasiva	52 (7,3)	46 (6,5)	0,591
$SpO_2/FiO_2$	438,1 (317,0, 457,1)	447,6 (335,7, 461,9)	0,011
<b>Hábitos de estilo de vida</b>			
Alcoolismo	15 (2,2)	25 (3,7)	0,149
Tabagismo	85 (12,6)	87 (12,9)	0,935
<b>Uso de medicamentos durante a internação</b>			
Antibióticos (exceto azitromicina)	550 (81,7)	522 (77,6)	
Anticoagulantes	596 (88,6)	578 (85,9)	
Corticosteroides	375 (55,7)	356 (52,9)	

\* Pareados por idade, sexo, número de comorbidades cardiovasculares, hospital de origem, e uso de corticosteroide. <sup>1</sup>n (%); Mediana (intervalo interquartil) <sup>2</sup>teste do qui-quadrado de Pearson, teste de soma dos postos de Wilcoxon, teste exato de Fisher; AZT: azitromicina; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica;  $SpO_2$ : saturação periférica de oxigênio;  $FiO_2$ : fração de oxigênio inspirado.

**Tabela 2 – Posologia da cloroquina e da hidroxicloroquina e efeitos colaterais nos pacientes com covid-19 (n=673)**

Medicamento usado	n (%)
Cloroquina	65 (9,9)
Hidroxicloroquina	612 (90,1)
Com azitromicina	598 (88,1)
<b>Posologia da cloroquina</b>	
450 mg a cada 12 horas no primeiro dia + 450 mg a cada 24 horas nos dias seguintes	45 (67,2)
500 mg a cada 12 horas no primeiro dia + 250 mg a cada 12 horas nos dias seguintes	7 (10,4)
Outros	15 (23,4)
Duração da terapia (dias)	5,0 (3,0 - 6,0)
<b>Posologia da hidroxicloroquina</b>	
400 mg a cada 12 horas no primeiro dia + 200 mg a cada 12 horas nos dias seguintes	252 (59,6)
400 mg a cada 24 horas	149 (35,2)
400 mg a cada 12 horas no primeiro dia + 200 mg a cada 8 horas nos dias seguintes	21 (5,0)
200 mg a cada 8 horas	1 (0,2)
Outros	195 (46,1)
Duração da terapia (dias)	5,0 (4,0 - 6,0)
<b>Efeitos colaterais da medicação</b>	
Taquicardia ventricular monomórfica	1 (0,1)
Prolongamento do intervalo QT	16 (2,4)
Sintomas gastrointestinais	5 (0,7)
Fibrilação/flutter atrial	2 (0,3)
Disfunção cardíaca não isquêmica	1 (0,1)
<b>Outros efeitos adversos</b>	
Suspensão da terapia por efeitos adversos	15 (2,2)

de admissão. A maioria dos pacientes estavam em ritmo sinusal e alterações primária de repolarização foram o achado eletrocardiográfico mais comum.

Para os desfechos de ECG (Tabela 3), os pacientes do grupo tratado apresentaram maior frequência de alterações eletrocardiográfica durante a internação. Prolongamento do intervalo QT foi a alteração mais comum, e sua frequência foi maior nos pacientes tratados com HCQ/CQ em comparação aos controles. Taquicardia supraventricular foi mais frequente nos controles. Não foram observadas outras diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Em relação aos desfechos (Tabela 4), o tempo mediano de internação hospitalar foi mais longo no grupo HCQ/CQ + AZT em relação aos controles. Não houve diferença estatisticamente significativa na necessidade de internação em UTI, ventilação mecânica ou diálise e mortalidade hospitalar entre os grupos.

## Discussão

No presente estudo, pacientes com covid-19 tratados com CQ ou HCQ com ou sem AZT apresentaram um maior tempo de internação hospitalar e maior frequência de prolongamento do intervalo QT corrigido em comparação a controles pareados. Admissão em UTI, diálise, ventilação mecânica invasiva e mortalidade hospitalar não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.

Quanto à prevalência de comorbidades individuais, mais de 60% dos pacientes em tratamento com CQ ou HCQ apresentaram pelo menos uma comorbidade cardiovascular, sendo hipertensão a mais comum. O perfil dos pacientes recebendo CQ e HCQ na presente coorte foi consideravelmente diferente dos pacientes incluídos em alguns dos maiores ECRs sobre o assunto, como o ensaio RECOVERY,<sup>5</sup> no qual apenas 27% dos pacientes apresentaram comorbidades cardíacas, e o SOLIDARITY,<sup>6</sup> no qual 21% dos pacientes foram previamente diagnosticados com doença cardíaca. Tal fato possivelmente se explica por viés de seleção, uma vez que as considerações éticas para entrar nos ensaios clínicos excluíram aqueles com risco adicional de apresentar efeitos adversos graves pelo uso da medicação, como pacientes com comorbidades cardíacas.<sup>5,6</sup> Assim, como esses medicamentos são muito usados fora de ensaios clínicos, a análise dos pacientes em um cenário não controlado é necessária e apropriada para confirmar evidências de ECRs.

Ao receber HCQ ou CQ, principalmente associada à AZT, os pacientes devem ser monitorizados quanto ao desenvolvimento de eventos adversos cardíacos. No contexto da covid-19, protocolos sobre o uso de medicamentos durante a internação recomendam a realização de ECG antes de iniciar a terapia. Isso é ainda mais importante em pacientes com comorbidades cardíacas (60% de nossa amostra), já que o ECG permite a exclusão de anormalidades eletrocardiográficas que possam contraindicar a terapia. Contudo, mesmo com essas recomendações, apenas 42,3% dos pacientes apresentaram ECG à admissão. Entre os que apresentaram registro de ECG, 8,1% dos pacientes no grupo HCC/CQ + AZT não apresentaram ritmo sinusal à admissão, sete pacientes tinham diagnóstico de fibrilação ou flutter atrial, e três apresentavam ritmo de marca-passo, o que demonstra que o tratamento foi prescrito mesmo a pacientes com alterações eletrocardiográficas graves.

Quanto aos desfechos eletrocardiográficos durante a internação, prolongamento do intervalo QT foi mais frequente em pacientes usando a medicação em comparação aos controles (3,6 vs. 0,4,  $p < 0,001$ ). Sabe-se que tanto a HCQ como a CQ têm o potencial de prolongar o intervalo QT, e foi demonstrado que a AZT tem um impacto sobre desfechos cardiovasculares e incidência de parada cardíaca. Quando administrados simultaneamente, o potencial para toxicidade cardíaca parece aumentar. Evidência de uma revisão sistemática que incluiu 47 estudos e um total de 13087 pacientes mostrou que pacientes tratados com HCQ e AZT apresentaram maior risco de apresentar prolongamento do intervalo QTc (risco relativo [RR], 3,28; IC95%, 1,16-9,30), o que está de acordo com os nossos achados. Em nosso estudo, não conseguimos identificar diferenças na ocorrência de arritmias malignas entre o grupo de estudo e o grupo controle, o que sugere que o prolongamento do QT pode servir como um preditor precoce de arritmias malignas.

**Tabela 3 – Achados eletrocardiográficos na admissão e desfechos durante a internação hospitalar dos pacientes com covid-19 tratados com hidroxicloroquina (HCQ) ou cloroquina (CQ) com ou sem azitromicina (AZT) e indivíduos controles**

Características	HCQ/CQ + com ou sem AZT N = 673 <sup>1</sup>	Controles N = 673 <sup>1</sup>	Valor p <sup>2</sup>
Eletrocardiograma na admissão	285 (42,3)	182 (27,0)	<0,001
Frequência cardíaca, bpm	83,0 (74,0, 91,0)	85,0 (74,0, 96,0)	0,063
Intervalo QT, ms	360,0 (320,0, 406,0)	360,0 (320,0, 400,0)	0,060
Ritmo sinusal	262 (91,9)	155 (85,2)	0,016
Alterações de repolarização primária	78 (27,6)	50 (27,5)	>0,999
Bloqueio de ramo direito	13 (4,6)	13 (7,1)	0,337
Fibrilação/flutter atrial	7 (2,5)	9 (4,9)	0,249
Hemibloqueio anterior esquerdo	6 (2,1)	6 (3,3)	0,630
Bloqueio de ramo esquerdo	4 (1,4)	3 (1,6)	>0,999
Hipertrofia ventricular esquerda com alterações de ST-T	4 (1,4)	3 (1,6)	>0,999
Ritmo de marca-passo	3 (1,1)	3 (1,6)	0,683
Bloqueio AV de primeiro grau	2 (0,7)	3 (1,6)	0,384
Ondas Q patológicas	1 (0,4)	0 (0,0)	>0,999
Taquicardia ventricular monomórfica	0 (0,0)	1 (0,5)	0,153
Taquicardia supraventricular	0 (0,0)	1 (0,5)	0,153
Bloqueio atrioventricular total	0 (0,0)	2 (1,1)	0,153
<b>Desfechos eletrocardiográficos</b>	<b>89 (13,2)</b>	<b>55 (8,2)</b>	<b>0,004</b>
Fibrilação/flutter atrial	24 (3,6)	20 (3,0)	0,646
Prolongamento do intervalo QT	26 (3,6)	3 (0,4)	<0,001
Alterações primárias da repolarização	16 (2,4)	12 (1,8)	0,567
Hipertrofia ventricular esquerda com alterações de ST-T	5 (0,7)	5 (0,7)	>0,999
Bloqueio atrioventricular de primeiro grau	5 (0,7)	4 (0,6)	>0,999
Bloqueio de ramo direito	5 (0,7)	2 (0,3)	0,452
Extrassístoles ventriculares	2 (0,3)	5 (0,7)	0,452
Ritmo de marca-passo	2 (0,3)	2 (0,3)	>0,999
Taquicardia ventricular polimórfica	2 (0,3)	2 (0,3)	>0,999
Bloqueio de ramo esquerdo	2 (0,3)	2 (0,3)	>0,999
Hemibloqueio anterior esquerdo	1 (0,1)	1 (0,1)	>0,999
Extrassístoles supraventriculares	1 (0,1)	1 (0,1)	>0,999
Bloqueio atrioventricular de segundo grau	1 (0,1)	0 (0,0)	>0,999
Taquicardia supraventricular	0 (0,0)	6 (0,9)	0,031

*Pareados por idade, sexo, número de comorbidades cardiovasculares, hospital de origem, e uso de corticosteroide. <sup>1</sup>n (%); Mediana (intervalo interquartil). <sup>2</sup>teste do qui-quadrado de Pearson, teste de soma dos postos de Wilcoxon, teste exato de Fisher.*

Consequentemente, ele pode atuar como marcador na prática clínica, merecendo mais atenção.

Em nosso estudo, mortalidade hospitalar, admissão em UTI, necessidade de diálise ou de ventilação mecânica não foram semelhantes entre os grupos. Evidência prévia corrobora com a ausência de benefício da terapia no tratamento de

covid-19, com estudos mostrando até evidência de aumento na mortalidade (prejuízo).<sup>7,15-17</sup> Uma revisão sistemática de 29 estudos (três ECRs, um ensaio não randomizado e 25 estudos observacionais) com 11932 pacientes mostrou que a terapia com HCQ isolada não foi associada com maior sobrevida [RR combinado, 0,83 (IC 95% 0,65 – 1,06, n=17

**Tabela 4 – Comparação dos desfechos clínicos de pacientes com covid-19 tratados com hidroxicloroquina (HCQ) ou cloroquina (CQ) com ou sem azitromicina (AZT) e indivíduos controles\***

Características	HCQ/CQ + com ou sem AZT N = 673 <sup>1</sup>	Casos válidos n (%)	Controles N = 673 <sup>1</sup>	Casos válidos n (%)	Valor p <sup>2</sup>
Tempo de internação (dias)	9,0 (5,0 - 18,0)	673 (100)	8,0 (4,0, 14,0)	673 (100)	<0,001
Mortalidade hospitalar	135 (18,9)	673 (100)	128 (18,0)	673 (100)	0,682
Características	HCQ/CQ + AZT <sup>†</sup> N = 559 <sup>1</sup>	Casos válidos n (%)	Controles <sup>††</sup> N = 559 <sup>1</sup>	Casos válidos n (%)	Valor p <sup>2</sup>
Admissão na UTI	196 (35,1)	559 (100)	179 (32,0)	559 (100)	0,282
Diálise durante internação	55 (9,8)	559 (100)	109 (9,7)	559 (100)	0,920
Ventilação mecânica	145 (27,0)	538 (96,0)	120 (22,3)	539 (96,0)	0,074

\* Pareados por idade, sexo, número de comorbidades cardiovasculares, hospital de origem, uso de corticoide. <sup>1</sup>Mediana (intervalo interquartil); n (%) <sup>2</sup>teste de Wilcoxon; teste de qui-quadrado de Pearson; teste exato de Fisher; UTI: Unidade de Terapia Intensiva. <sup>†</sup>Esta amostra exclui pacientes que receberam hidroxicloroquina ou cloroquina com ou sem azitromicina após admissão na unidade de terapia intensiva, ventilação mecânica invasiva e diálise. <sup>††</sup>Controles pareados com o grupo de pacientes mencionado acima que receberam hidroxicloroquina ou cloroquina com ou sem azitromicina após admissão na unidade de terapia intensiva, ventilação mecânica invasiva e diálise.

estudos)] e um maior risco de morte foi observado nos 8081 pacientes tratados com HCQ e AZT.<sup>16</sup> No entanto, essa revisão foi conduzida antes da publicação do RECOVERY e do SOLIDARITY.<sup>5,6</sup> Com esse propósito, outra revisão sistemática foi conduzida, incluindo somente ECRs; 28 ECRs (14 publicados e 14 não publicados) com 10319 pacientes foram incluídos, comparando HCQ ou CQ com tratamento padrão ou placebo.<sup>18</sup> Essa revisão encontrou uma mortalidade aumentada entre os pacientes tratados com HCQ, com um OR para mortalidade por todas as causas de 1,11 (IC95%: 1,02, 1,20; I<sup>2</sup> = 0%; 26 ensaios; 10,012 pacientes) e nenhum benefício com CQ, com um OR de 1,77 (IC95%: 0,15, 21,13, I<sup>2</sup> = 0%; quatro ensaios; 307 patients).<sup>18</sup> No entanto, o estudo não incluiu o efeito da associação da AZT com HCQ/CQ sobre a mortalidade.

Um ECR foi conduzido com 504 pacientes brasileiros com covid-19, alocados em uma relação 1:1:1 para receberem tratamento padrão, tratamento padrão mais HCQ, ou tratamento padrão mais HCQ e AZT. Os pacientes que receberam HCQ com ou sem AZT apresentaram maior frequência de prolongamento do intervalo QT e a terapia não pareceu estar associada com melhora do estado do paciente durante a internação.<sup>19</sup> Outro estudo brasileiro não randomizado, com pacientes com covid-19 em tratamento ambulatorial mostrou que a CQ foi independentemente associada com mortalidade mais alta (OR 1,67 [IC 95% 1,20-2,28]), mas não foi associada com ocorrência de alterações eletrocardiográficas importantes (OR = 0,80 [IC95% 0,63-1,02]).<sup>20</sup> Uma análise retrospectiva de pacientes internados com covid-19 que usaram HCQ também detectou uma taxa mais alta de mortalidade (OR 3,3; IC95% 1,1-9,6; p=0,03).<sup>21</sup>

A maioria da evidência robusta existente sobre HCQ/CQ e ventilação mecânica invasiva deriva do ensaio RECOVERY,<sup>5</sup> o maior ECR até o momento, que, sozinho, representou 47% da amostra e 76% do peso da revisão sistemática mencionada acima que incluiu 28 ECRs.<sup>18</sup> Nesse estudo, que incluiu 1561 pacientes tratados com HCQ, comparados a 3155 pacientes que receberam tratamento usual, o grupo que recebeu HCQ

apresentou uma frequência mais alta de desfecho composto de ventilação mecânica invasiva ou morte (30,7% vs. 26,9%, RR = 1,14, IC95% 1,03 – 1,27).<sup>5</sup> Contudo, esse estudo se difere do nosso, uma vez que considera o uso de HCQ ou de CQ isolada em comparação a tratamento padrão, ao passo que, em nossa amostra, o esquema terapêutico mais popular (recebido por 90,9% dos pacientes na amostra) incluiu a associação com AZT. Nossa hipótese é que o efeito sobre a ventilação mecânica (HCQ/CQ 27,0% vs. controles 22,3%, p=0,074) na presente análise pode não ter sido percebido devido ao tamanho limitado da amostra (n = 559 pacientes). A possibilidade de uma maior frequência de ventilação mecânica invasiva é muito relevante, não só pelo maior risco de complicações imediatas, como infecção nosocomial, como também pelo consumo de recursos e risco de piores desfechos a longo prazo. Um estudo multicêntrico brasileiro recente acompanhou 1508 pacientes com covid-19 por até um ano de internação e observou que aqueles que necessitaram de ventilação mecânica durante a internação apresentaram escores de utilidade relacionados à qualidade de vida mais baixos, mortalidade por todas as causas mais alta (7,9% vs. 1,2%; diferença ajustada, 7,1% [IC95% 2,5%–11,8%]), maior frequência de eventos cardiovasculares (5,6% vs. 2,3%; diferença ajustada, 2,6% [IC95% 0,6%–4,6%]) e novas incapacidades em atividades instrumentais diárias (40,4% vs. 23,5%; diferença ajustada, 15,5% [IC95% 8,5%–22,5]) em um ano de seguimento.<sup>22</sup>

Este estudo apresentou uma visão abrangente do uso da HCQ ou CQ em uma grande coorte de hospitais brasileiros. Apesar de seus pontos fortes, tais como tamanho amostral, análise pareada e delineamento multicêntrico, o presente estudo tem limitações que precisam ser abordadas. Uma vez que inclui dados retrospectivos coletados de prontuários médicos, os resultados estão sujeitos a algumas desvantagens inerentes aos dados. Para minimizar tal fato, todos os profissionais de saúde e alunos de graduação responsáveis por reunir os dados participaram de treinamento mandatório em como coletar dados de prontuários médicos. Ainda, uma vez

que se trata de estudo observacional não randomizado, não foi possível estabelecer associações de causa e efeito. Além disso, os dados do estudo refletem um período anterior à vacinação na população brasileira e antes que terapias antivirais eficazes estivessem disponíveis. Outros tratamentos usados durante a internação hospitalar, incluindo anticoagulação, esteroides e anticorpos monoclonais não eram padronizados. Embora os resultados possam não refletir o perfil atual e o prognóstico dos pacientes com covid-19, as limitações não invalidam os resultados do estudo quanto à HCQ/CQ. Finalmente, a ocorrência de viés pode ser uma limitação. Por se tratar de um contexto de uso compassivo, o medicamento pode ter sido oferecido a indivíduos altamente selecionados, tais como pacientes com condições mais graves e menos propensos a apresentarem efeitos adversos. Contudo, é provável que o pareamento bem-sucedido entre pacientes usando HCQ/CQ e controles tenham diminuído possíveis riscos de viés de indicação e que o viés não tenha interferido ou invalidado os resultados do estudo.

## Conclusão

Neste estudo, os pacientes tratados com CQ ou HCQ com ou sem AZT apresentaram maior tempo de internação hospitalar, em comparação aos controles pareados. As alterações eletrocardiográficas foram mais prevalentes nos pacientes com covid-19 usando CQ em comparação a controles. Entretanto, não foram observadas diferenças quanto à ventilação mecânica, admissão em UTI, diálise e mortalidade hospitalar entre os dois grupos. Este estudo corrobora o volume de corpo de evidências existentes, que não apoiam o uso desses medicamentos no tratamento de pacientes com covid-19.

## Agradecimentos

Agradecemos os hospitais envolvidos neste projeto pelo apoio. Também agradecemos toda a equipe clínica desses estudos, que tratou dos pacientes, e todos os estudantes de graduação que ajudaram na coleta de dados.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Souza-Silva MVR, Marcolino MS; Obtenção de dados: Pereira DN, Vasconcelos IM, Schwarzbald AV, Vasconcelos DH, Pereira EC, Manenti ERF, Costa FR, Aguiar FC, Anschau F, Bartolazzi F, Nascimento GF, Vianna HR, Batista JAL, Machado-Rugolo J, Ruschel KB, Ferreira MAP, Oliveira LS, Menezes LSM, Ziegelmann PK, Tofani MGT, Bicalho MAC, Nogueira MCA, Guimarães-

Júnior MH, Aguiar RLO, Rios DRA, Polanczyk CA, Marcolino MS; Análise e interpretação dos dados: Souza-Silva MVR, Pereira DN, Pires MC, Vasconcelos IM, Marcolino MS; Análise estatística: Souza-Silva MVR, Pires MC; Obtenção de financiamento: Polanczyk CA, Marcolino MS; Redação do manuscrito: Pereira DN, Pires MC, Vasconcelos IM, Schwarzbald AV, Pereira EC, Manenti ERF, Costa FR, Aguiar FC, Anschau F, Bartolazzi F, Nascimento GF, Vianna HR, Batista JAL, Machado-Rugolo J, Ruschel KB, Ferreira MAP, Oliveira LS, Menezes LSM, Ziegelmann PK, Tofani MGT, Bicalho MAC, Nogueira MCA, Guimarães-Júnior MH, Aguiar RLO, Rios DRA, Polanczyk CA, Marcolino MS.

## Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

## Fontes de financiamento

Este estudo foi parcialmente financiado pela Agência de Pesquisa e Desenvolvimento do Estado de Minas Gerais (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG) [APQ-01154-21], Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Avaliação de Tecnologias em Saúde – IATS/Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) [465518/2014-1]. HSH foi parcialmente financiado pelo CNPq [310561/2021-3]. O DNP foi parcialmente financiado pela FAPEMIG [APQ-01154-21].

## Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa sob o número de protocolo CAAE 30350820.5.1001.0008. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

## Referências

1. Satarker S, Ahuja T, Banerjee M, Balaji V, Dogra S, Agarwal T, et al. Hydroxychloroquine in COVID-19: Potential Mechanism of Action Against SARS-CoV-2. *Curr Pharmacol Rep.* 2020;6(5):203-11. doi: 10.1007/s40495-020-00231-8.
2. Ibáñez S, Martínez O, Valenzuela F, Silva F, Valenzuela O. Hydroxychloroquine and Chloroquine in COVID-19: Should They be Used as Standard Therapy? *Clin Rheumatol.* 2020;39(8):2461-65. doi: 10.1007/s10067-020-05202-4.
3. Elavarasi A, Prasad M, Seth T, Sahoo RK, Madan K, Nischal N, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Treatment of COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2020;35(11):3308-14. doi: 10.1007/s11606-020-06146-w.

4. Kashour Z, Riaz M, Garbati MA, Aldosary O, Tlayjeh H, Gerber D, et al. Efficacy of Chloroquine or Hydroxychloroquine in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(1):30-42. doi: 10.1093/jac/dkaa403.
5. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2030-40. doi: 10.1056/NEJMoa2022926.
6. WHO Solidarity Trial Consortium; Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
7. Ghazy RM, Almaghraby A, Shaaban R, Kamal A, Beshir H, Moursi A, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on Chloroquine and Hydroxychloroquine as Monotherapy or Combined with Azithromycin in COVID-19 Treatment. *Sci Rep.* 2020;10(1):22139. doi: 10.1038/s41598-020-77748-x.
8. Chi G, Montazerin SM, Lee JJ, Kazmi SHA, Shojaei F, Fitzgerald C, et al. Effect of Azithromycin and Hydroxychloroquine in Patients Hospitalized with COVID-19: Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Med Virol.* 2021;93(12):6737-49. doi: 10.1002/jmv.27259.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Fundamentação e decisão Acerca das Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento Farmacológico da COVID-19 (Hospitalar e Ambulatorial). Conitec [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [cited 2023 Aug 17]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Audiencias\\_Publicas/Nota\\_tecnica\\_n2\\_2022\\_SCTIE-MS.pdf](http://conitec.gov.br/images/Audiencias_Publicas/Nota_tecnica_n2_2022_SCTIE-MS.pdf).
10. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, Nascimento JJB, Oliveira LM, Monteiro LS, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients Hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 Registry. *Int J Infect Dis.* 2021;107:300-10. doi: 10.1016/j.ijid.2021.01.019.
11. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [cited 2023 Aug 17]. Available from: <https://www.who.int/publications/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>.
12. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *BMJ.* 2007;335(7624):806-8. doi: 10.1136/bmj.39335.541782.AD.
13. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap Consortium: Building an International Community of Software Platform Partners. *J Biomed Inform.* 2019;95:103208. doi: 10.1016/j.jbi.2019.103208.
14. Marcolino MS, Figueira RM, Santos JPA, Cardoso CS, Ribeiro ALP, Alkmim MB. The Experience of a Sustainable Large Scale Brazilian Telehealth Network. *Telemed J E Health.* 2016;22(11):899-908. doi: 10.1089/tmj.2015.0234.
15. Diaz-Arocútipa C, Brañez-Condorena A, Hernandez AV. QTc Prolongation in COVID-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine, Chloroquine, Azithromycin, or Lopinavir/Ritonavir: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021;30(6):694-706. doi: 10.1002/pds.5234.
16. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of Hydroxychloroquine with or Without Azithromycin on the Mortality of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):19-27. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.022.
17. Chivese T, Musa OAH, Hindy G, Al-Wattary N, Badran S, Soliman N, et al. Efficacy of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Treating COVID-19 Infection: A Meta-Review of Systematic Reviews and an Updated Meta-Analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2021;43:102135. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102135.
18. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, Van't Hoof J, Abd-Elsalam S, Abdo EF, et al. Mortality Outcomes with Hydroxychloroquine and Chloroquine in COVID-19 from an International Collaborative Meta-Analysis of Randomized Trials. *Nat Commun.* 2021;12(1):2349. doi: 10.1038/s41467-021-22446-z.
19. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2041-52. doi: 10.1056/NEJMoa2019014.
20. Nascimento BR, Paixão GMM, Tonaco LAB, Alves ACD, Peixoto DC, Ribeiro LB, et al. Clinical and Electrocardiographic Outcomes Evaluated by Telemedicine of Outpatients with Clinical Suspicion of COVID-19 Treated with Chloroquine Compounds in Brazil†. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1028398. doi: 10.3389/fcvm.2023.1028398.
21. Ferreira RM, Beranger RW, Sampaio PPN, Mansur J Filho, Lima RAC. Outcomes Associated with Hydroxychloroquine and Ivermectin in Hospitalized Patients with COVID-19: A Single-Center Experience. *Rev Assoc Med Bras.* 2021;67(10):1466-71. doi: 10.1590/1806-9282.20210661.
22. Rosa RG, Cavalcanti AB, Azevedo LCP, Veiga VC, Souza D, Santos RDRM, et al. Association between Acute Disease Severity and One-Year Quality of Life among Post-Hospitalisation COVID-19 Patients: Coalition VII Prospective Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2023;49(2):166-77. doi: 10.1007/s00134-022-06953-1.

### \*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons