







Artigo de pesquisa

## Avaliação de pacientes tratados por telemedicina no início da pandemia de COVID-19 em São Paulo, Brasil: Um estudo preliminar de ensaio clínico não randomizado

[Michelle Chechter](#)<sup>a</sup>  , [Gustavo Maximiliano Dutra da Silva](#)<sup>a</sup>, [Rute Alves Pereira e Costa](#)<sup>b</sup>  , [Thomas Gabriel Miklos](#)<sup>c</sup>, [Nilzio Antonio da Silva](#)<sup>d</sup>, [Gabriel Lorber](#)<sup>e</sup>, [Natacha Rivero Vasconcellos Mota](#)<sup>a</sup>, [Aline Pinheiro dos Santos Cortada](#)<sup>f</sup>, [Luciana de Nazare Lima da Cruz](#)<sup>a</sup>, [Paulo Macio Porto de Melo](#)<sup>g</sup>, [Bruno Campello de Souza](#)<sup>h</sup>, [Francisco G. Emmerich](#)<sup>i</sup>, [Paolo Marinho de Andrade Zanotto](#)<sup>j</sup>, [Morton Aaron Scheinberg](#)<sup>k</sup><sup>1</sup>

[Mostrar Mais](#) [Esboço](#) | [compartilhar](#)  [Citar](#) <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15337> [Obtenha direitos e conteúdo](#) Sob um Creative Commons [Licença](#)  [Acesso Livre](#)

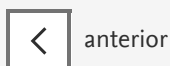
### Resumo

Realizamos um ensaio clínico piloto aberto e controlado não randomizado em uma clínica em São Paulo, Brasil, no início da pandemia de COVID-19.

“Este projeto piloto médico foi realizado durante a pandemia de um agente novo e desconhecido. Foi necessário encontrar uma abordagem terapêutica nova e segura para patógenos com alto potencial de gravidade e contaminação. O reposicionamento de medicamentos pré-existentes e aprovados seguros e acessíveis e a abordagem de telemedicina melhoraram os sintomas dos pacientes com covid tratados e reduziram o risco de transmissão da doença. A aplicação de emergência de uma nova tecnologia médica foi a principal limitação do estudo. Este modelo de atendimento inovador é uma estratégia segura de baixo custo, e entendemos que a aplicabilidade pode ser expandida para outras regiões em situações de emergência.”

Os 187 pacientes do estudo (idade média de  $37,6 \pm 15,6$  anos) foram divididos em quatro grupos: (1)

assintomáticos, (2) sintomas leves, (3) sintomas moderados e (4) sintomas graves e foram acompanhados por cinco dias. Uma intervenção medicamentosa foi realizada no grupo 3 e os pacientes do Grupo 4 foram orientados a procurar atendimento hospitalar. De todos os pacientes, 23,0% eram assintomáticos, 29,4% relataram sintomas leves, 43,9% sintomas moderados e 3,7% sintomas graves. Três pacientes foram hospitalizados e receberam alta após a recuperação. Nossos resultados indicam que o uso da telemedicina com diagnóstico e tratamento medicamentoso é uma estratégia segura e eficaz para reduzir a sobrecarga dos serviços de saúde e a exposição dos profissionais de saúde e da população. Os pacientes que iniciaram o tratamento nos estágios iniciais da doença apresentaram resposta clínica satisfatória, reduzindo a necessidade de consultas presenciais e hospitalizações. Os pacientes que seguiram o tratamento do protocolo para COVID-19 com hidroxicloroquina e azitromicina por cinco dias apresentaram melhora estatisticamente significativa dos sintomas clínicos quando comparados aos pacientes moderados que optaram por não seguir o protocolo ( $p < 0,05$ ) e a todos os pacientes sem tratamento ( $p < 0,001$ ).



## Palavras-chave

COVID-19SARS; -CoV-2Tratamento; de ; TelemedicinaBrasil

## Abreviações

HCQ, hidroxicloroquina

## 1. Introdução

A pandemia de COVID-19 está impactando o mundo desde o início de 2020 [[1], [2], [3]] e trouxe grandes mudanças na prestação de cuidados de saúde. A comunicação cara a face com pacientes médicos foi significativamente reduzida e a prática da telemedicina através do uso da tecnologia informática está se tornando um padrão de atendimento, particularmente, com pacientes com COVID-19, com tentativas de reduzir a propagação viral [[4], [5], [6], [7],[8]]. Portanto, o uso de plataformas de telemedicina, onde o gerenciamento do paciente é feito usando videoconferência e assistência telefônica, tornou-se generalizado [[9], [10], [11], [12]]. Uma vantagem importante dessa grande mudança é o menor custo de atendimento e a redução do risco de contaminação por SARS-CoV-2 por pacientes e profissionais de saúde [11,13]. A pesquisa piloto foi realizada em uma emergência durante o início da pandemia e, com o uso inovador da telemedicina, foi possível oferecer uma possibilidade terapêutica, reduzindo a contaminação nos hospitais.

O Brasil, o maior país da América do Sul, cobrindo cerca de metade da área e população do continente, foi uma das nações mais afetadas pela COVID-19. Gráficos mostrando a evolução da pandemia de COVID-19 no país, nos 26 estados da federação e do distrito federal, foram apresentados em trabalhos recentes [14] (dados até 16 de maio de 2020) e [15] (dados até 15 de março de 2021).

O uso da telemedicina foi relatado em vários países para conter a COVID-19 no início da pandemia [[16], [17], [18], [19],[20], [21]]. Da mesma forma, aqui relataremos o que foi feito em uma instituição no Brasil.

Desde 2020, vários relatórios mostraram benefícios claros para o uso do tratamento precoce usando 4-

aminoquinilonas em combinação com azitromicina e zinco para mitigar a COVID-19 no contexto do tratamento precoce [[22], [23],[24], [25], [26]]. Embora algumas discordâncias nas principais conclusões tenham sido notadas, a maioria residiu no fato de que o uso de HCQ:Hidroxicloroquina em pacientes graves e hospitalizados tendeu a mostrar menos eficácia como esperado [[27], [28],[29]]. Vale ressaltar que o risco de efeitos colaterais cardíacos não foi observado no tratamento precoce em Detroit, Marselha e Senegal [22,30,31] e não foi um efeito adverso comum observado em décadas de uso do HCQ como antimalárico ou em doenças autoimunes. Assim, os pesquisadores que apoiam esses medicamentos enfatizaram que os benefícios, principalmente para pacientes em um estágio inicial dos sintomas, superam os danos eventualmente causados por possíveis efeitos colaterais [26,[32], [33], [34]]. Além disso, o uso de tratamento precoce provou ser útil para reduzir a gravidade, hospitalização e morte [30,31]. Até o momento, mais de 369 estudos, 273 revisados por pares, 303 comparando grupos de tratamento e controle, indicam melhora significativa desses medicamentos quando administrados durante os estágios iniciais da doença [35]. No entanto, está fora do escopo do presente trabalho fazer mais discussões sobre este assunto, porque a ciência sobre o uso de vários medicamentos para a COVID-19, está sob um estado dinâmico de mudança e um eventual consenso empírico ainda está sendo construído, mas o uso da vida real em vários lugares em diferentes países é promissor [35].

Adotamos como critério o tratamento começando nos primeiros sintomas da doença, seguindo o que foi feito em vários outros estudos [26,[32], [33], [34]]. Também incluímos pacientes com um diagnóstico confirmado de Covid-19, bem como pacientes com sintomas suspeitos de ter a doença, de acordo com uma avaliação médico-epidemiológica, conforme explicado na seção 2, porque: (i) no início da pandemia no Brasil, os testes para detectar a COVID-19 estavam principalmente disponíveis e usados em hospitais; (ii) os resultados dos testes poderiam levar vários dias para serem

## 2. Métodos

### 2.1. Design do estudo, cenário e participantes

Este foi um ensaio clínico aberto, não randomizado e controlado, realizado com telemedicina no Mazzei Medical Center - LaBriut, localizado no estado de São Paulo-Brasil. Os serviços de telemedicina no Brasil são regulamentados nacionalmente pelo Ministério da Saúde e pelo Conselho Federal de Medicina (CFM). O trabalho foi iniciado após a publicação do decreto reconhecendo o estado de calamidade pública resultante da pandemia de COVID-19 que foi declarado pelo governo do estado de São Paulo (Decreto nº 64.879 de 20 de março de 2020), e após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana (01 de abril de 2020). CONEP CAEE 30246520.0.0000.0069. A pesquisa foi financiada pelos pesquisadores.

As consultas de telemedicina foram realizadas por médicos registrados no Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo e apresentam um Registro de Qualificação de Especialista. Todas as entrevistas ocorreram por meio de chamadas de vídeo usando a plataforma *WhatsApp Facebook Inc*, seguindo a orientação recomendada para a prática da Telemedicina pela *Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI)*. Foi usado um questionário semiestruturado, desenvolvido pelos autores ([Material Suplementar I](#)). Os dados foram registrados em um software médico certificado (DFMed), acessados remotamente através da plataforma *AnyDesk* e, posteriormente, tabulados e armazenados no software *Microsoft Excel*. A antiga plataforma local foi desenvolvida como um registro médico em uma rede física do Centro Médico Mazzei - Instituição LaBriut ao longo do tempo e durante a pandemia foi possível acessar remotamente para essa situação de emergência, os profissionais já estavam acostumados com o sistema de registro médico local, então a solução era compartilhar informações seguras para monitoramento preciso da

saúde pela telemedicina. Assim, o profissional conseguiu acessar a partir da residência o sistema de notas e prescrições antigas. A tecnologia médica foi desenvolvida rapidamente de forma inovadora e pioneira também para a assistência de videochamada dos pacientes em São Paulo, Brasil, devido à emergência global.

Aceitamos pacientes que vieram ao nosso serviço para atendimento médico, tratamento ou aconselhamento médico porque tiveram contato com casos de COVID-19 e concordaram em participar do projeto assinando o termo de consentimento livre. De acordo com a Academia Americana de Alergia Asma e Imunologia [36], os sintomas sugestivos da COVID-19 considerados pelos médicos foram: tosse persistente, febre, dor muscular, dor de cabeça, diarreia, calafrios, anorexia, perda de peso importante, irritação conjuntival, anosmia e dispneia de início abrupto com piora progressiva [37]. O status de contato epidemiológico dos pacientes foi obtido durante entrevistas médicas.

Todos os pacientes receberam suporte médico por telemedicina, de acordo com o protocolo desenvolvido, e foram acompanhados por pelo menos 30 dias. Os pacientes foram classificados em quatro grupos: (1) assintomáticos; (2) sintomas leves (aqueles que apresentaram melhora clínica com o uso de terapia sintomatologia ou antibioticoterapia não específica para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2); (3) sintomas moderados (pacientes com sintomas mais intensos e progressivos, como febre - temperatura maior ou igual a 37,8 °C, tosse persistente, anosmia

Os pacientes sintomáticos moderados (grupo 3) receberam uma prescrição de medicamentos por cinco dias, contados a partir da primeira entrevista de telemedicina. O protocolo do medicamento foi prescrito de acordo com o consenso da International Pulmonology Society [37] para adultos com sintomas moderados: primeiro dia (fase de ataque) sulfato de hidroxicloroquina 400 mg 12/12 h; segundo ao quinto dia (fase de manutenção) 200 mg (meia pílula) 12/12 h. A medicação foi associada a azitromicina 500 mg uma vez ao dia durante cinco dias. Para crianças com sintomas moderados, foi usado: sulfato de hidroxicloroquina 6,5 mg/kg/dose no primeiro dia e 3,25 mg/kg/dose a cada 12 h do dia 2 a 5. Os pacientes do grupo 3 podem ser divididos em dois grupos: o grupo 3a eram pacientes com sintomas moderados que aceitavam a prescrição, e o grupo 3b eram os pacientes com sintomas moderados que não aceitavam o tratamento com hidroxicloroquina e azitromicina, e eles podem ser considerados no estudo como parte do grupo controle. A resposta terapêutica de todos os pacientes foi telemonitorada.

O tratamento foi avaliado em todos os pacientes sintomáticos por uma escala de melhora clínica no 5o dia de terapia. Neste dia, os pacientes foram entrevistados por um médico cego para os outros procedimentos do estudo, apenas para aplicar o escore de melhora clínica. No caso dos pacientes que usaram hidroxicloroquina, avaliamos a contra-indicação cardiológica para o uso de hidroxicloroquina através da estratificação de risco do American College of Cardiology [38]. Os medicamentos sulfato de hidroxicloroquina e azitromicina foram feitos no Brasil, de acordo com as determinações da anvisa (a agência reguladora brasileira para controle sanitário).

Todos os pacientes receberam orientações sistemáticas para procedimentos de desinfecção a serem usados por suas famílias através da higiene do ambiente, objetos e superfícies de contato, limpeza (aspersão) com etanol hidratado 70° INPM (Instituto Nacional de Pesos e Medidas).

Depois de receber todas as informações sobre o estudo, os pacientes dispostos a participar assinaram o termo de consentimento informado e todos os requisitos regulatórios para a execução do estudo no Brasil foram atendidos.

O objetivo do presente estudo foi descrever nossa experiência clínica com telemedicina em um ambiente

clínico em São Paulo, o estado brasileiro mais populoso, e avaliar os respectivos resultados clínicos da COVID-19. O estudo foi realizado durante o primeiro semestre de 2020, dando apoio e tratamento farmacológico imediato a pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou suspeitos de ter a doença. Pretendemos reduzir a gravidade da doença, a hospitalização e, eventualmente, a transmissão e mortalidade, reduzindo a hospitalização dos pacientes e a exposição presencial dos profissionais de saúde.

## 2.2. Análise estatística

As características qualitativas dos pacientes foram descritas usando a frequência absoluta e relativa, e as características quantitativas foram descritas usando estatísticas resumidas (média, desvio padrão, mínimo e máximo). A porcentagem de melhora clínica e a ocorrência de efeitos adversos foram apresentadas para todos os pacientes com sintomas moderados que seguiram o tratamento do protocolo.

As características qualitativas foram descritas de acordo com a gravidade dos sintomas e a associação foi verificada usando um teste de razão de verossimilhança [39]. As idades foram comparadas usando a análise de variâncias (ANOVA). O número de pessoas que compartilham residência com pacientes e o número daqueles que apresentam sintomas foram avaliados de acordo com a gravidade dos sintomas usando o teste Kruskal-Wallis, seguido pelas comparações múltiplas de Dum [40].

As características qualitativas do paciente foram descritas de acordo com o tratamento específico da COVID-19, e a associação foi verificada usando um teste qui-quadrado, um teste exato de Fisher ou um teste de razão de verossimilhança [39]. As idades foram comparadas, de acordo com o tratamento, usando um teste *t*-Student [39]. O número de pessoas que vivem na residência dos pacientes e o número daqueles que apresentam sintomas foram comparados usando o teste de Mann-Whitney [39].

O pacote estatístico *StatistiXL* (Statistical Power for MS Excel versão 1.8, 2007) foi usado, e a análise estatística foi realizada com o software IBM-SPSS para Windows versão 20.0 (IBM, IL, Chicago, EUA). Os testes foram feitos com um nível de significância de 5%.

## 3. Resultados e discussão

Neste estudo, 187 pacientes foram analisados. Na [Tabela 1](#), apresentamos a demografia do estudo. A idade média foi de 37,6 anos ( $\pm 15,6$ ). Mais da metade (64,3%) vivia com um cônjuge ou acompanhante e 78,1% declararam-se brancos, 15,3% marrons e 6,6% negros. Em relação ao histórico pessoal, 29,9% relataram ter feito uma cirurgia anterior e 48,6% alguma doença crônica ou atual anterior, das quais 15,1% eram respiratórias, 51,4% usavam algum medicamento diariamente, 5,6% se referiam a fumantes, 20,3% tomavam álcool em um contexto social, 9,6% declaravam ser alcoólatras e 1,1% declaravam usar algum tipo de droga ilícita. O número médio de pessoas que coabitaram na residência do paciente sintomático foi de 3,35 e a média de outros membros da família com sintomas foi de  $1,27 \pm 0,99$  ([Tabela 1](#)).

Tabela 1. Descrição das características da população e histórico clínico dos pacientes, média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo dos pacientes avaliados.

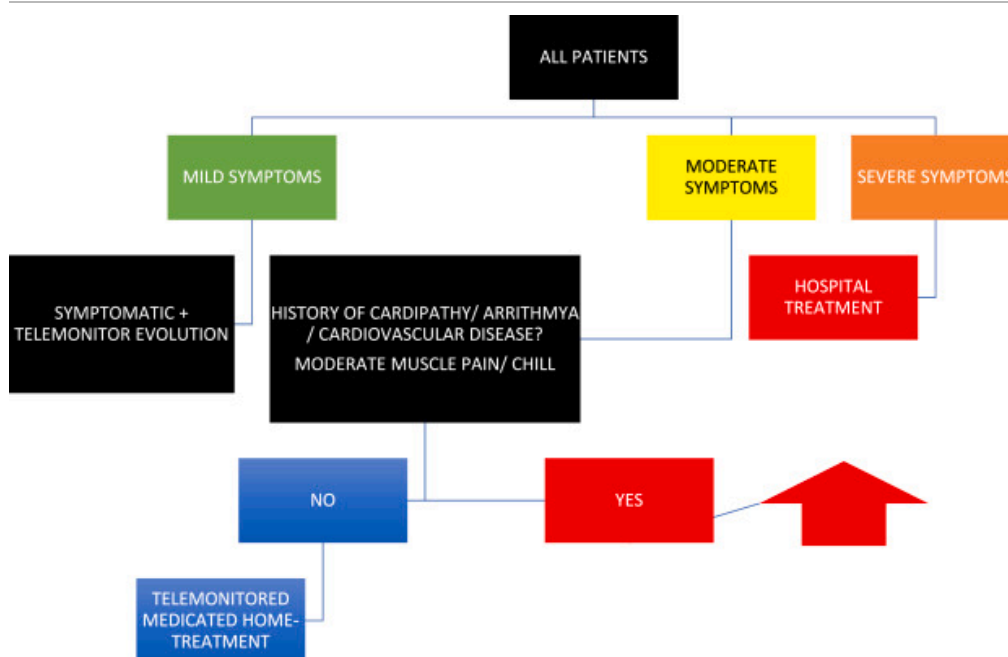
Variável	descrição
Idade (anos)	
média $\pm$ SD	37,6 $\pm$ 15,6
mediana (min.; máx.)	36,8 (0,9; 84,8)

Raça/cor	
branco	143/183 (78,1%)
Marrom	28/183 (15,3%)
PRETO	12/183 (6,6%)
Estado Civil	
Solteiro	55/185 (29,7%)
Casado	119/185 (64,3%)
Divorciado	8/185 (4,3%)
Viúva	3/185 (1,6%)
Religião	
Católica	93/176 (52,8%)
Evangélico	27/176 (15,3%)
Judeu	7/176 (4,0%)
Espíritos	22/176 (12,5%)
Ateu	4/1176 (2,2%)
Agnost	15/176 (8,5%)
outro	8/176 (4,5%)
Cirurgias anteriores	52/174 (29,9%)
Doença clínica anterior ou atual	86/187 (48,6%)
Doença respiratória	25/166 (15,1%)
N. de pessoas que vivem na mesma residência	
média ± SD	3.35 ± 1.29
mediana (min.; máx.)	3 (1; 9)
N. de pessoas na mesma residência com sintomas	
média ± SD	1,27 ± 0,99
mediana (min.; máx.)	1 (0; 4)
Medicamentos em uso	89/173 (51,4%)
Fumante	10/177 (5,6%)
Alcoolismo	
Não	124/177 (70,1%)
SOCIAL	36/177 (20,3%)
SIM	17/177 (9,6%)
Toxicodependência	2/174 (1,1%)

---

SD: desvio padrão; min: mínimo; max: máximo; N.: número.

Dos 187 pacientes analisados, 43 eram assintomáticos e 144 eram sintomáticos e classificados de acordo com a gravidade de seus sintomas (Fig. 1). Desses pacientes, 55 tinham sintomas leves, dos quais apenas um evoluiu com deterioração abrupta e foi encaminhado para tratamento hospitalar, 72 tinham sintomas moderados. Quando oferecido o tratamento do protocolo de hidroxicloroquina e azitromicina para a COVID-19, 60 aderiram ao tratamento (grupo de intervenção) e 12 não aceitaram a hidroxicloroquina, escolhendo ser tratados apenas com azitromicina (grupo controle); 3 apresentaram sintomas graves e foram imediatamente encaminhados para o hospital. Um paciente do grupo grave, diagnosticado com miocardite viral, desenvolveu taquicardia durante o tratamento hospitalar, os medicamentos (hidroxicloroquina e azitromicina) foram interrompidos e a taquicardia permaneceu até a melhora total dos sintomas.



Download: Baixe a imagem de alta resolução (363KB)

Baixar: Baixar imagem em tamanho real

Fig. 1. Diagrama de fluxo de triagem para Telemedicina no Centro Médico Mazzei em 2020

Os pacientes sintomáticos moderados (grupo 3/amarelo) receberam uma prescrição de medicamentos por 5 dias, contados a partir da primeira entrevista de telemedicina. O protocolo do medicamento foi prescrito de acordo com o consenso da International Pulmonology Society [37] para adultos com sintomas moderados: primeiro dia (fase de ataque) sulfato de hidroxicloroquina 400 mg 12/12 h; segundo a quinto dia (fase de manutenção) 200 mg (meia pílula) 12/12 h. A medicação foi associada a azitromicina 500 mg uma vez ao dia durante cinco dias. Para crianças com sintomas moderados, foi usado: sulfato de hidroxicloroquina 6,5 mg/kg/dose no primeiro dia e 3,25 mg/kg/dose a cada 12 h do dia 2 a 5. Os pacientes do grupo 3 podem ser divididos em dois grupos: o grupo 3A eram pacientes com sintomas moderados que aceitavam a prescrição, e o grupo 3B eram os pacientes com sintomas moderados que não aceitavam o tratamento com hidroxicloroquina, e eles podem ser considerados no estudo como parte do grupo controle. A resposta terapêutica de todos os pacientes foi telemonitorada.

O tratamento foi avaliado em todos os pacientes sintomáticos por uma escala de melhora clínica no 5o dia

de terapia. (Para interpretação das referências à cor nesta legenda da figura, o leitor é encaminhado para a versão Web deste artigo.)

Nove em cada doze pacientes com sintomas moderados do grupo controle apresentaram agravamento progressivo dos sintomas e foram encaminhados ao hospital, resultando em 3 hospitalizações. Dos que seguiram o protocolo (grupo de intervenção), todos os 60 tiveram melhora de seus sintomas e, durante o tratamento telemonitorado, não tiveram necessidade de ser hospitalizados. É perceptível que apenas um paciente do grupo de intervenção teve melhora dos sintomas após a suspensão da medicação de uso contínuo (Dexlanzoprazol, um inibidor da bomba de prótons). O tratamento inadequado foi considerado em 12 pacientes (grupo controle) que tinham medo de usar hidroxicloroquina e optaram por usar apenas azitromicina.

Conforme mostrado na [Tabela 2](#), os sintomas mais comuns relatados foram: indisposição (60,5%), tosse (57,6%), [dor muscular](#) (51,1%), [anosmia](#) (45,9%), [diminuição do apetite](#) (44,5%), dor de garganta (38,6%), diarreia (28,0%), irritação [conjuntival](#) (20,0%), [perda de peso](#) (19,2%), vômito (10,5%) e sangue nas fezes. De todos os pacientes, 46,4% referiram melhora dos sintomas com banhos mais frequentes durante o dia, 64,9% com a ingestão de [dipirona oracetaminofeno](#) e 60,0% estavam se sentindo bem no momento da entrevista.

Tabela 2. Descrição geral dos sintomas clínicos dos pacientes que procuraram nosso serviço de telemedicina.

Variável	descrição
Indisposição	111/184 (60,5%)
Tosse	106/184 (57,6%)
Dor muscular	94/184 (51,1%)
Melhoria dos sintomas com banho	54/116 (46,4%)
Anosmia	62/135 (45,9%)
Diminuição do apetite	81/182 (44,5%)
Dor de garganta	71/184 (38,6%)
Diarreia	51/182 (28%)
irritação conjuntival	34/170 (20,0%)
Perda de Peso	30/156 (19,2%)
Vômito	19/181 (10,5%)
Sangue nas fezes	4/168 (2,4%)

A possível associação entre grupos escalonados foi avaliada, a indisposição foi o sintoma mais frequente ( $p > 0,999$ ) e a [perda de apetite](#) aumentou com a gravidade dos sintomas ( $p = 0,670$ ).

A disponibilidade de testes de COVID-19 foi brevemente mencionada na introdução. Até meados de abril de 2020, o Ministério da Saúde do Brasil, os Estados e os Municípios disponibilizaram apenas alguns testes de COVID-19 para a população não hospitalizada por RT-PCR e medições de teste rápido com anticorpos (IgG/IgM). Mesmo para pacientes nos serviços privados e com boas condições financeiras, os testes estavam



disponíveis apenas para alguns dos pacientes hospitalizados ou não hospitalizados que pagariam o equivalente a quase 1/3 do salário mínimo do Brasil.

Após a confirmação de que o vírus estava em transmissão comunitária sustentada, o Ministério da Saúde sugeriu que o diagnóstico fosse feito por critérios clínicos e epidemiológicos (identificando o caso de origem confirmado) e esses foram os critérios que usamos para rastrear novos casos prováveis. Conforme mostrado na [Tabela 3](#), da população estudada, 52,7% dos pacientes negaram contato prévio com pacientes sintomáticos; 41,8% tiveram contato com casos de origem confirmados (diagnosticados por um teste RT-PCR positivo para COVID-19); 9,0% viajaram recentemente; e 21,4% tiveram um teste RT-PCR positivo para COVID-19. Todos os pacientes com sintomas graves diagnosticados por critérios clínicos e epidemiológicos foram positivos para RT-PCR para COVID-19. O tratamento foi avaliado em todos os pacientes sintomáticos por uma escala de melhora clínica no 5o dia de terapia.

Tabela 3. Descrição dos critérios epidemiológicos avaliados e/ou confirmação laboratorial para triagem diagnóstica da COVID-19 para pacientes que procuraram nosso serviço de telemedicina.

Variável	descrição
Negado contato prévio com pacientes sintomáticos	97/184 (52,7%)
Contato com o caso de origem confirmado	77/184 (41,8%)
Viagem recente	16/177 (9,0%)
Teste laboratorial positivo para COVID-19	40/187 (21,4%)

O uso de triagem tele em todos os pacientes sintomáticos usando a escala mencionada acima no 5o dia pareceu ser muito útil para a maioria dos pacientes, evitando a hospitalização, mantendo o virtual cara a cara e capaz de selecionar aqueles que precisariam de hospitalização. Percebemos que a maior demanda pelo nosso serviço de telemedicina veio de pacientes que já estão em isolamento domiciliar. Esses pacientes se referiram ao medo de serem infectados e apresentaram várias dúvidas sobre a necessidade de serem retirados de seus ambientes familiares.

O status das observações clínicas foi apresentado na [Tabela 4](#), que mostra que 23,0% dos pacientes que procuraram o serviço de telemedicina eram assintomáticos, 29,4% tinham sintomas leves, 43,9% tinham sintomas moderados e 3,7% tinham sintomas graves.

Tabela 4. Esfaqueamento do grupo de pacientes dividido de acordo com a gravidade dos sintomas da COVID-19, para a aplicação do nosso protocolo de tratamento domiciliar.

Variável	descrição
Grupo	
Assintomático	43/187 (23%)
Sintomas leves	55/187 (29,4%)
Sintomas moderados	82/187 (43,9%)
Sintomas graves	7/187 (3,7%)

Foi possível observar uma associação estatisticamente significativa nos grupos de gravidade dos sintomas de tosse, perda de peso, dor muscular e diminuição do olfato ( $p < 0,05$ ), com a frequência desses sintomas sendo maior nos pacientes mais graves.

A Tabela 5 mostra a distribuição dos sintomas relacionados de acordo com a gravidade dos sintomas clínicos e os resultados dos testes estatísticos.

Tabela 5. Descrição da distribuição relacionada a sintomas semelhantes à gripe de acordo com a gravidade dos sintomas clínicos e resultados de testes estatísticos.

Variável	Grupo			P
	Sintomas leves	Sintomas moderados	Sintomas graves	
<b>Idade (anos)</b>				0.356
média ± SD	38,7 ± 16,7	37,5 ± 15,3	46,3 ± 9,4	
mediana (min.; máx.)	37 (0,9; 84,8)	38,6 (1,4; 73)	44,8 (34; 61,9)	
<b>Cirurgias anteriores, n (%)</b>				0.184
Não	33 (70,2%)	56 (70,9%)	2 (33,3%)	
SIM	14 (29,8%)	23 (29,1%)	4 (66,7%)	
<b>Outra doença clínica anterior ou atual, n (%)</b>				0.426
Não	36 (80,0%)	62 (79,5%)	4 (57,1%)	
SIM	9 (20,0%)	12 16 (20,5%)	3 (42,9%)	
<b>Doença respiratória, n (%)</b>				0,982
Não	36 (83,7%)	64 (83,1%)	6 (85,7%)	
SIM	7 (16,3%)	13 (16,9%)	1 (14,3%)	
<b>Medicamentos em uso, n (%)</b>				0.302
Não	23 (51,1%)	1 (38,8%)	2 (28,6%)	
SIM	22 (48,9%)	49 (61,3%)	5 (71,4%)	
<b>Fumante, n (%)</b>				0.297
Não	45 (95,7%)	77 (95%)	7 (100%)	
SIM	2 (4,3%)	4 (4,9%)	0 (0)	
<b>Alcoolismo, n (%)</b>				0,717
Não	31 (66,0%)	55 (67,9%)	6 (85,7%)	
SOCIAL	11 (23,4%)	17 (21%)	1 (14,3%)	
SIM	5 (10,6%)	9 (11,1%)	0 (0%)	
<b>N. de pessoas que vivem na mesma residência</b>				0.644€
média ± SD	3,46 ± 1,66	3,41 ± 1,08	3,14 ± 1,22	

mediana (min.; máx.)	3 (1; 9)	3 (1; 9)	4 (1; 4)	
<b>N. de pessoas na mesma residência com sintomas</b>				<b>0.306£</b>
média ± SD	1,48 ± 0,8	1,69 ± 0,9	1,57 ± 0,79	
mediana (min.; máx.)	1 (0; 4)	2 (0; 4)	1 (1; 3)	
<b>Febre, n (%)</b>				<b>0.530</b>
Não	28 (51,9%)	36 (43,9%)	2 (33,3%)	
SIM	26 (48,1%)	46 (56,1%)	4 (66,7%)	
<b>Tosse, n (%)</b>				<b>0.033</b>
Não	18 (34,6%)	18 (22%)	0 (0%)	
SIM	34 (65,4%)	64 (78%)	7 (100%)	
<b>Congestão nasal, n (%)</b>				<b>0.611</b>
Não	25 (49,0%)	33 (40,2%)	3 (42,9%)	
SIM	26 (51,0%)	49 (59,8%)	4 (57,1%)	
<b>Diarreia, n (%)</b>				<b>0.482</b>
Não	34 (66,7%)	51 (63%)	3 (42,9%)	
SIM	17 (33,3%)	30 (37%)	4 (57,1%)	
<b>Sangue nas fezes, n (%)</b>				<b>0.138</b>
Não	44 (100%)	73 (94,8%)	4 (100%)	
SIM	0 (0%)	4 (5,2%)	0 (0%)	
<b>Irritação conjuntival, n (%)</b>				<b>0.062</b>
Não	38 (84,4%)	52 (68,4%)	3 (50,0%)	
SIM	7 (15,6%)	24 (31,6%)	3 (50,0%)	
<b>Vômito, n (%)</b>				<b>0.103</b>
Não	47 (94%)	66 (81,5%)	6 (85,7%)	
SIM	3 (6%)	15 (18,5%)	1 (14,3%)	
<b>diminuição do apetite, n (%)</b>				<b>0.006</b>
Não	30 (58,8%)	25 (30,9%)	3 (42,9%)	
SIM	21 (41,2%)	56 (69,1%)	4 (57,1%)	
<b>Perda de peso, n (%)</b>				<b>0.007</b>
Não	34 (89,5%)	47 (67,1%)	2 (40,0%)	
SIM	4 (10,5%)	23 (32,9%)	3 (60,0%)	
<b>Falta de ar, n (%)</b>				<b>0.496</b>
Não	33 (64,7%)	44 (54,3%)	4 (57,1%)	

SIM	18 (35,3%)	37 (45,7%)	3 (42,9%)	
<b>Indisposição, n (%)</b>				0.109
Não	14 (26,9%)	16 (19,5%)	0 (0%)	
SIM	38 (73,1%)	66 (80,5%)	7 (100%)	
<b>Dor muscular, n (%)</b>				0.014
Não	23 (43,4%)	24 (29,6%)	0 (0%)	
SIM	30 (56,6%)	57 (70,4%)	7 (100%)	
<b>Dor de cabeça, n (%)</b>				0.055
Não	20 (39,2%)	17 (21,0%)	1 (14,3%)	
SIM	31 (60,8%)	64 (79,0%)	6 (85,7%)	
<b>Dor de garganta, n (%)</b>				0.205
Não	22 (41,5%)	46 (56,8%)	3 (42,9%)	
SIM	31 (58,5%)	35 (43,2%)	4 (57,1%)	
<b>Anosmia, n (%)</b>				<b>0.001</b>
Não	33 (64,7%)	40 (51,9%)	0 (0%)	
SIM	18 (35,3%)	37 (48,1%)	7 (100%)	
<b>Melhoria dos sintomas com banho</b>				0.457
Não	22 (61,1%)	37 (50,0%)	2 (40,0%)	
SIM	14 (38,9%)	37 (50,0%)	3 (60,0%)	

Teste de taxa de verossimilhança; ANOVA; teste de £ Kruskal-Wallis.

Na [Tabela 6](#), mostramos a descrição das características populacionais e clínicas relacionadas aos sintomas clínicos dos pacientes que apresentaram sintomas moderados e receberam o tratamento de protocolo para COVID-19 com hidroxicloroquina e azitromicina, em comparação com pacientes que tomaram apenas azitromicina, e os respectivos resultados dos testes estatísticos.

Tabela 6. Descrição de pacientes com sintomas moderados e tratamento administrado para os respectivos grupos hidroxicloroquina e azitromicina e apenas azitromicina.

Variável	Tratamento de protocolo para COVID-19		P
	Não (N = 7)	Sim (N = 75)	
<b>Idade (anos)</b>			0.083b
média ± SD	47,1 ± 8,5	36,6 ± 15,5	
mediana (min.; máx.)	4,8 (2,1; 57,6)	37,5 (1,4; 73)	
<b>Cirurgias anteriores, n (%)</b>			0.409a

Não	4 (57,1%)	52 (72,2%)	
SIM	3 (42,9%)	20 (27,8%)	
<b>Doença clínica anterior ou atual, n (%)</b>			0.628
Não	5 (71,4%)	57 (80,3%)	
SIM	2 (28,6%)	14 (19,7%)	
<b>Doenças respiratórias ou imunossupressoras, n (%)</b>			>0.999
Não	6 (85,7%)	58 (82,9%)	
SIM	1 (14,3%)	12 (17,1%)	
<b>Medicação em uso, n (%)</b>			0.239
Não	1 (14,3%)	30 (41,1%)	
SIM	6 (85,7%)	43 (58,9%)	
<b>Fumante, n (%)</b>			0.627#
Não	7 (100%)	69 (94,6%)	
SIM	0 (0%)	4 (5,4%)	
<b>Alcoolismo, n (%)</b>			0.057#
Não	7 (100%)	48 (64,9%)	
SOCIAL	0 (0%)	17 (23%)	
SIM	0 (0%)	9 (12,2%)	
<b>N. de pessoas que vivem na mesma residência</b>			0.502£
média ± SD	3.43 ± 1,4	3.41 ± 1.05	
mediana (min.; máx.)	4 (1; 5)	3 (1; 9)	
<b>N. de pessoas na mesma residência com sintomas</b>			0.305£
média ± SD	1.29 ± 0.76	1,73 ± 0,91	
mediana (min.; máx.)	1 (0; 2)	2 (0; 4)	
<b>Febre, n (%)</b>			0.231
Não	5 (71,4%)	31 (41,3%)	
SIM	2 (28,6%)	44 (58,7%)	
<b>Tosse, n (%)</b>			>0.999
Não	1 (14,3%)	17 (22,7%)	
SIM	6 (85,7%)	58 (77,3%)	
<b>Congestão nasal, n (%)</b>			>0.999
Não	3 (42,9%)	30 (40%)	
SIM	4 (57,1%)	45 (60%)	

<b>Diarreia, n (%)</b>			>0.999
Não	5 (71,4%)	46 (62,2%)	
SIM	2 (28,6%)	28 (37,8%)	
<b>Sangue nas fezes, n (%)</b>			0.322
Não	6 (85,7%)	67 (95,7%)	
SIM	1 (14,3%)	3 (4,3%)	
<b>Irritação conjuntival, n (%)</b>			>0.999
Não	4 (66,7%)	48 (68,6%)	
SIM	2 (33,3%)	22 (31,4%)	
<b>Vômito, n (%)</b>			>0.999
Não	6 (85,7%)	60 (81,1%)	
SIM	1 (14,3%)	14 (18,9%)	
<b>Redução do apetite, n (%)</b>			0.670
Não	3 (42,9%)	22 (29,7%)	
SIM	4 (57,1%)	52 (70,3%)	
<b>Perda de peso, n (%)</b>			0.656
Não	5 (83,3%)	42 (65,6%)	
SIM	1 (16,7%)	22 (34,4%)	
<b>Falta de ar, n (%)</b>			0.404
Não	2 (33,3%)	42 (56,0%)	
SIM	4 (66,7%)	33 (44,0%)	
<b>Indisposição, n (%)</b>			>0.999
Não	1 (14,3%)	15 (20,0%)	
SIM	6 (85,7%)	60 (80,0%)	
<b>Dor muscular, n (%)</b>			>0.999
Não	2 (28,6%)	22 (29,7%)	
SIM	5 (71,4%)	52 (70,3%)	
<b>Dor de cabeça, n (%)</b>			0.633
Não	2 (28,6%)	15 (20,3%)	
SIM	5 (71,4%)	59 (79,7%)	
<b>Sore throat, n (%)</b>			>0.999
No	4 (57,1%)	42 (56,8%)	
Yes	3 (42,9%)	32 (43,2%)	

<b>Reduction of smell, n (%)</b>		0.433
No	5 (71.4%)	35 (50.0%)
Yes	2 (28.6%)	35 (50.0%)

\*Not all patients answered all items or not applicable to all.

Chi-square test; <sup>a</sup> Fisher's exact test; # Likelihood ratio test; <sup>b</sup> t-Student test; £ Mann-Whitney test; SD: standard deviation; min.: minimum; max.: maximum; N.: number.

Crucially, patients who followed the hydroxychloroquine and azithromycin treatment protocol (3A) for 5 days had statistically significant improvement of clinical symptoms (clinical percentage improvement score) compared with patients who opted for not following the protocol (3B) ( $p < 0.05$ ).

On Table 7 we compare the moderate treated group (3A) with the moderate untreated group (3B) and Mild untreated group(C). Those who followed the treatment protocol specific for COVID-19 (3A) presented a higher score of clinical percentage improvement after 5 days compared with moderate symptoms patients who opted for not following the protocol (3B) ( $p < 0.05$ ) and all untreated patients (3B + C) ( $p < 0.001$ ).

Table 7. Description of the patient symptoms improvement score after 5 days, of the moderate symptoms patients who followed treatment protocol (3A), those with moderate symptoms without following treatment protocol (3B) and those with mild symptoms untreated (C) and the result of the comparison; Mazzei Medical Center, 2020.

Variable	Classification / Treatment			P
	Mild (N=32)	Moderate treated (A) (N = 45)	Moderate untreated (B) (N = 14)	
Improvement score after 5 days (%)				<b>&lt;0.001</b>
mean ± SD	79.4 ± 33.9	89.8 ± 15.1	53.2 ± 47.7	
median (min .; max.)	100 (0; 100)	90 (10; 100)	80 (0; 100)	
ANOVA				

Twelve of the 20 patients with moderated symptoms had already initiated antibiotic therapy (with cefalexin, azithromycin or other) before the initial telemedicine consultation and therefore were excluded from the analysis.

It is worth mentioning that in our outpatient setup, a minor number of patients required hospitalization, O<sub>2</sub> therapy, steroids, anticoagulants, and mechanical ventilation; these cases were up to the doctor team in their respective hospital.

Finally, we would argue that the medication therapy of any disease treatment has to be defined and adjusted by the medical team performing the practice of telemedicine by taking into account the latest available, most relevant works in the literature. In our case, we used a standard protocol of COVID-19 drug therapy that was available and in widespread use at the time of the study in the first semester of 2020, which was still predominantly centered on the use of antimalarials, antibiotics, vitamins, and analgesics

(e.g., Arshad et al., 2020).

#### 4. Conclusions

Our results indicate that the use of telemedicine for deploying diagnosis and drug treatment protocols is a safe and effective strategy to reduce overload of health services and the exposure of healthcare providers and the general population to infected patients in a pandemic situation.

Our study showed that patients with COVID-19 who had delivery of health care through telemedicine initiated in the early stages of the disease presented satisfactory clinical response, reducing the need of face-to-face consultations and hospitalizations.

Our study showed that patients who followed the protocol treatment for COVID-19 with hydroxychloroquine and azithromycin for 5 days presented statistically significant improvement of clinical symptoms, as indicated by the clinical percentage improvement score, when compared to patients who did not follow the protocol ( $p < 0.05$ ) and to all mild and moderated symptoms untreated patients ( $p < 0.001$ ), “This medical pilot project was carried out during the pandemic of a new and unknown agent. It was necessary to find a new and safe therapeutic approach for pathogens with high potential for severity and contamination. The repositioning of safe and accessible pre-existing and approved medications and the telemedicine approach improved treated covid patients’ symptoms and reduced the risk of disease transmission. The emergency application of a new medical technology was the major limitation of the study. This innovative care model is a low-cost safe strategy, and we understand that applicability can be expanded to other regions in emergency situations. “

#### Author contribution statement

Michelle Chechter: Conceived and designed the experiments; Performed the experiments; Wrote the paper.

Gustavo Maximiliano Dutra da Silva: Conceived and designed the experiments; Performed the experiments; Analyzed and interpreted the data.

Nilzio Antonio da Silva and Natacha Rivero Vasconcellos Mota : Conceived and designed the experiments; Performed the experiments; Analyzed and interpreted the data.

Rute Alves Pereira e Costa, Thomas Gabriel Miklos, Gabriel Lorber, Aline Pinheiro dos Santos Cortada, Paulo Macio Porto de Melo, Luciana de Nazaré Lima da Cruz, Francisco G. Emmerich, Bruno Campello de Souza: Analyzed and interpreted the data; Contributed reagents, materials, analysis tools or data.

Paolo Marinho de Andrade Zanotto: Analyzed and interpreted the data; Contributed reagents, materials, analysis tools or data; Wrote the paper.

Morton Aaron Scheinberg: Conceived and designed the experiments; Analyzed and interpreted the data; Contributed reagents, materials, analysis tools or data.

#### Data availability statement

Data associated with this study has been deposited at MedRxiv

doi: <https://doi.org/10.1101/2021.11.05.21265569> ↗.



## Disclaimer

The views expressed in this manuscript are those of the authors and do not necessarily reflect the position or the policy of their affiliated institutions.

## Declaration of competing interest

The authors declare no conflict of interest.

## Acknowledgments

The authors would like to give a special acknowledgment to Dr. Morton Aaron Scheinberg, MD, PHD ZL (*in memoriam*), who was an outstanding physician and scientist and to Dr. Mordka Farber, MD ZL (*in memoriam*), who was an outstanding physician, CEO and founder of Mazzei Medical Center in 1954.

## Appendix A. Supplementary data

[Download all supplementary files](#)

[? What's this? ↗](#)

The following are the Supplementary data to this article.

[Download : Download Word document \(15KB\)](#)

Multimedia component 1.

[Download : Download Word document \(15KB\)](#)

Multimedia component 2.

[Download : Download Word document \(135KB\)](#)

Multimedia component 3.

[Special issue articles](#)   [Recommended articles](#)

## References

- [1] C. Sohrabi, Z. Alsafi, N. O'Neill, M. Khan, A. Kerwan, A. Al-Jabir, C. Iosifidis, R. Agha, World Health Organization declares global emergency  
**A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19)**  
Int. J. Surg., 76 (2020), pp. 71-76, [10.1016/j.ijisu.2020.02.034](https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2020.02.034) ↗  
[View PDF](#)   [View article](#)   [View in Scopus ↗](#)   [Google Scholar ↗](#)
- [2] Y. Yan, W.I. Shin, Y.X. Pang, Y. Meng, J. Lai, C. You, H. Zhao, E. Lester, T. Wu, C.H. Pang  
**The first 75 days of novel coronavirus (SARS-CoV-2) outbreak: recent advances, prevention, and treatment**  
Int. J. Environ. Res. Publ. Health, 17 (2020), p. 2323, [10.3390/ijerph17072323](https://doi.org/10.3390/ijerph17072323) ↗  
[Ver Artigo](#)   [View in Scopus ↗](#)   [Google Scholar ↗](#)

- [3] Johns Hopkins University, COVID-19 Dashboard, (n.d.). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> ↗ (accessed May 22, 2020).  
[Google Scholar ↗](#)
- [4] J.E. Hollander, B.G. Carr  
**Virtually perfect? Telemedicine for covid-19**  
N. Engl. J. Med., 382 (2020), pp. 1679-1681, [10.1056/NEJMp2003539](https://doi.org/10.1056/NEJMp2003539) ↗  
[View article](#) [View in Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)
- [5] R. Ohannessian, T.A. Duong, A. Odone  
**Global telemedicine implementation and integration within health systems to fight the COVID-19 pandemic : a call to action corresponding author**  
JMIR Public Heal. Surveill., 6 (2020), Article e18810, [10.2196/18810](https://doi.org/10.2196/18810) ↗  
[View article](#) [View in Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)
- [6] J. Portnoy, M. Waller, T. Elliott  
**Telemedicine in the era of COVID-19**  
J. Allergy Clin. Immunol. Pract., 8 (2020), pp. 1489-1491, [10.1016/j.jaip.2020.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.03.008) ↗  
 [View PDF](#) [View article](#) [View in Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)
- [7] B. Calton, N. Abedini, M. Fratkin  
**Telemedicine in the time of coronavirus**  
J. Pain Symptom Manag., 60 (2020), pp. e12-e14, [10.1016/j.jpainsymman.2020.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.03.019) ↗  
 [View PDF](#) [View article](#) [View in Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)
- [8] A.-J. Bokolo  
**Use of telemedicine and virtual care for remote treatment in response to COVID-19 pandemic**  
J. Med. Syst., 44 (2020), [10.1007/s10916-020-01596-5](https://doi.org/10.1007/s10916-020-01596-5) ↗  
 [View PDF](#) [Google Scholar ↗](#)
- [9] D.M. Mann, J. Chen, R. Chunara, P.A. Testa, O. Nov  
**COVID-19 transforms health care through telemedicine: evidence from the field**  
J. Am. Med. Inf. Assoc., 27 (2020), pp. 1132-1135, [10.1093/jamia/ocaa072](https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa072) ↗  
[View article](#) [View in Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)
- [10] P. Webster  
**Virtual health care in the era of COVID-19**  
Lancet, 395 (2020), pp. 1180-1181, [10.1016/S0140-6736\(20\)30818-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30818-7) ↗  
 [View PDF](#) [View article](#) [View in Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)
- [11] K.L. Rockwell, A.S. Gilroy  
**Incorporating telemedicine as part of COVID-19 outbreak response systems**  
Am. J. Manag. Care, 26 (2020), pp. 147-148, [10.1001/jama.2020.3072.3](https://doi.org/10.1001/jama.2020.3072.3) ↗  
[View article](#) [View in Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

- [12] S. Alexandra, P.W. Handayani, F. Azzahro  
**Indonesian hospital telemedicine acceptance model: the influence of user behavior and technological dimensions**  
Heliyon, 7 (2021), [10.1016/j.heliyon.2021.e08599](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08599) ↗  
 [Ver PDF](#) [Google Scholar](#) ↗
- [13] B. Moazzami, N. Razavi-khorasani, A. Dooghaie, E. Farokhi  
**COVID-19 and telemedicine : immediate action required for maintaining healthcare providers well-being**  
J. Clin. Virol., 126 (2020), Article 104345, [10.1016/j.jcv.2020.104345](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104345) ↗  
 [View PDF](#) [View article](#) [View in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗
- [14] J.R. Cavalcante, A.C. Cardoso-Dos-Santos, J.M. Bremm, A. de P. Lobo, E.M. Macário, W.K. de Oliveira, G.V.A. de França  
**COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020**  
Epidemiol. e Serv. Saude., 29 (2020), Article e2020376, [10.5123/s1679-49742020000400010](https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000400010) ↗  
[View article](#) [View in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗
- [15] F.G. Emmerich  
**Comparisons between the neighboring states of Amazonas and Pará in Brazil in the second wave of COVID-19 outbreak and a possible role of early ambulatory treatment**  
Int. J. Environ. Res. Publ. Health, 18 (2021), p. 3371, [10.3390/ijerph18073371](https://doi.org/10.3390/ijerph18073371) ↗  
[View article](#) [View in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗
- [16] R. Chunara, Y. Zhao, J. Chen, K. Lawrence, P.A. Testa, O. Nov, D.M. Mann  
**Telemedicine and healthcare disparities: a cohort study in a large healthcare system in New York City during COVID-19**  
J. Am. Med. Inf. Assoc. JAMIA., 28 (2021), pp. 33-41, [10.1093/jamia/ocaa217](https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa217) ↗  
[View article](#) [View in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗
- [17] C. Chu, P. Cram, A. Pang, V. Stamenova, M. Tadrous, R.S. Bhatia  
**Rural telemedicine use before and during the COVID-19 pandemic : repeated cross-sectional study corresponding author**  
J. Med. Internet Res., 23 (2021), Article e26960, [10.2196/26960](https://doi.org/10.2196/26960) ↗  
[View article](#) [View in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗
- [18] D. Morgenstern-Kaplan, A. Rocha-Haro, S.J. Canales-Albarrán, E. Núñez-García, Y. León-Mayorga  
**An app-based telemedicine program for primary care and specialist video consultations during the COVID-19 pandemic in Mexico**  
Telemed. e-Health, 28 (2022), pp. 60-65, [10.1089/tmj.2021.0055](https://doi.org/10.1089/tmj.2021.0055) ↗  
[View article](#) [View in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗
- [19] M. Guarino, V. Cossiga, A. Fiorentino, G. Pontillo, F. Morisco  
**Use of Telemedicine for chronic liver disease at a single care center during the COVID-19 pandemic: prospective observational study**

J. Med. Internet Res., 22 (2020), Article e20874, [10.2196/20874](#) ↗

[View article](#) [View in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

[20] P. Li, X. Liu, E. Mason, G. Hu, Y. Zhou, W. Li, M.S. Jalali

### How telemedicine integrated into China's anti-COVID-19 strategies: case from a National Referral Center

BMJ Heal. Care Inf., 27 (2020), Article e100164, [10.1136/bmjhci-2020-100164](#) ↗

[View article](#) [Google Scholar](#) ↗

[21] L. Reitzle, C. Schmidt, F. Färber, L. Huebl, L.H. Wieler, T. Ziese, C. Heidemann

### Perceived access to health care services and relevance of telemedicine during the COVID-19 pandemic in Germany

Int. J. Environ. Res. Publ. Health, 18 (2021), p. 7661, [10.3390/ijerph18147661](#) ↗

[View article](#) [View in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

[22] S. Arshad, P. Kilgore, Z.S. Chaudhry, G. Jacobsen, D.D. Wang, K. Huitsing, I. Brar, G.J. Alangaden, M.S. Ramesh, J.E. McKinnon, W. O'Neill, M. Zervos, V. Nauriyal, A.A. Hamed, O. Nadeem, J. Swiderek, A. Godfrey, J. Jennings, J. Gardner-Gray, A.M. Ackerman, J. Lezotte, J. Ruhala, R. Fadel, A. Vahia, S. Gudipati, T. Parraga, A. Shallal, G. Maki, Z. Tariq, G. Suleyman, N. Yared, E. Herc, J. Williams, O.A. Lanfranco, P. Bhargava, K. Reyes

### Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19

Int. J. Infect. Dis., 97 (2020), pp. 396-403, [10.1016/j.ijid.2020.06.099](#) ↗

 [View PDF](#) [View article](#) [View in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

[23] B.C. Procter, C. Ross, V. Pickard, E. Smith, C. Hanson, P.A. McCullough

### Clinical outcomes after early ambulatory multidrug therapy for high-risk SARS-CoV-2 (COVID-19) infection

Rev. Cardiovasc. Med., 21 (2021), pp. 611-614, [10.31083/J.RCM.2020.04.260](#) ↗

[View article](#) [View in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

[24] J. Andreani, M. Le Bideau, I. Duflot, P. Jardot, C. Rolland, M. Boxberger, N. Wurtz, J.M. Rolain, P. Colson, B. La Scola, D. Raoult

### In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect

Microb. Pathog., 145 (2020), Article 104228, [10.1016/j.micpath.2020.104228](#) ↗

 [View PDF](#) [View article](#) [View in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

[25] D. Gentile, V. Fuochi, A. Rescifina, P.M. Furneri

### New anti Sars-CoV-2 targets for quinoline derivatives chloroquine and hydroxychloroquine

Int. J. Mol. Sci., 21 (2020), p. 5856, [10.3390/ijms21165856](#) ↗

[View article](#) [Google Scholar](#) ↗

[26] M. Million, J.C. Lagier, P. Gautret, P. Colson, P.E. Fournier, S. Amrane, M. Hocquart, M. Mailhe, V. Esteves-Vieira, B. Doudier, C. Aubry, F. Correard, A. Giraud-Gatineau, Y. Roussel, C. Berenger, N. Cassir, P. Seng, C. Zandotti, C. Dhiver, I. Ravaux, C. Tomei, C. Eldin, H. Tissot-Dupont, S. Honoré, A. Stein, A. Jacquier, J.C. Deharo, E. Chabrière,

A. Levasseur, F. Fenollar, J.M. Rolain, Y. Obadia, P. Brouqui, M. Drancourt, B. La Scola, P. Parola, D. Raoult  
**Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France**

Travel Med. Inf. Disp., 35 (2020), Article 101738, [10.1016/j.tmaid.2020.101738](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738) ↗

 [View PDF](#) [View article](#) [View in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

[27] T. Fiolet, A. Guihur, M.E. Rebeaud, M. Mulot, N. Peiffer-Smadja, Y. Mahamat-Saleh  
**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., 27 (2021), pp. 19-27, [10.1016/j.cmi.2020.08.022](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022) ↗

 [View PDF](#) [View article](#) [View in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

[28] P. Horby, M. Mafham, L. Linsell, *et al.*  
**Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with covid-19**

N. Engl. J. Med., 383 (2020), pp. 2030-2040, [10.1056/NEJMoa2022926](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022926) ↗

[Ver Artigo](#) [View in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

[29] C. Axfors, A.M. Schmitt, P. Janiaud, J. van't Hooft, S. Abd-Elsalam, E.F. Abdo, B.S. Abella, J. Akram, R.K. Amaravadi, D.C. Angus, Y.M. Arabi, S. Azhar, L.R. Baden, A.W. Baker, L. Belkhir, T. Benfield, M.A.H. Berrevoets, C.P. Chen, T.C. Chen, S.H. Cheng, C.Y. Cheng, W.S. Chung, Y.Z. Cohen, L.N. Cowan, O. Dalgard, F.F. de Almeida e Val, M.V.G. de Lacerda, G.C. de Melo, L. Derde, V. Dubee, A. Elfakir, A.C. Gordon, C.M. Hernandez-Cardenas, T. Hills, A.I.M. Hoepelman, Y.W. Huang, B. Igau, R. Jin, F. Jurado-Camacho, K.S. Khan, P.G. Kremsner, B. Kreuels, C.Y. Kuo, T. Le, Y.C. Lin, W.P. Lin, T.H. Lin, M.N. Lyngbakken, C. McArthur, B.J. McVerry, P. Meza-Meneses, W.M. Monteiro, S.C. Morpeth, A. Mourad, M.J. Mulligan, S. Murthy, S. Naggie, S. Narayanasamy, A. Nichol, L.A. Novack, S.M. O'Brien, N.L. Okeke, L. Perez, R. Perez-Padilla, L. Perrin, A. Remigio-Luna, N.E. Rivera-Martinez, F.W. Rockhold, S. Rodriguez-Llamazares, R. Rolfe, R. Rosa, H. Røsjø, V.S. Sampaio, T.B. Seto, M. Shehzad, S. Soliman, J.E. Stout, I. Thirion-Romero, A.B. Troxel, T.Y. Tseng, N.A. Turner, R.J. Ulrich, S.R. Walsh, S.A. Webb, J.M. Weehuizen, M. Velinova, H.L. Wong, R. Wrenn, F.G. Zampieri, W. Zhong, D. Moher, S.N. Goodman, J.P.A. Ioannidis, L.G. Hemkens

**Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials**

Nat. Commun., 12 (2021), p. 2349, [10.1038/s41467-021-22446-z](https://doi.org/10.1038/s41467-021-22446-z) ↗

 [Ver PDF](#) [View in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

[30] M. Million, J.C. Lagier, H. Tissot-Dupont, I. Ravaux, C. Dhiver, C. Tomei, N. Cassir, L. Delorme, S. Cortaredona, S. Amrane, C. Aubry, K. Bendamadji, C. Berenger, B. Doudier, S. Edouard, M. Hocquart, M. Mailhe, C. Porchetto, P. Seng, C. Triquet, S. Gentile, E. Jouve, A. Giraud-Gatineau, H. Chaudet, L. Camoin-Jau, P. Colson, P. Gautret, P.E. Fournier, B. Maille, J.C. Deharo, P. Habert, J.Y. Gaubert, A. Jacquier, S. Honore, K. Guillon-Lorvellec, Y. Obadia, P. Parola, P. Brouqui, D. Raoult

**Early combination therapy with hydroxychloroquine and azithromycin reduces mortality in 10,429 COVID-19 outpatients**

Rev. Cardiovasc. Med., 22 (2021), pp. 1063-1072, [10.31083/J.RCM2203116](https://doi.org/10.31083/J.RCM2203116) ↗

[View article](#) [View in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

[31] F. Taieb, K.D. Mbaye, B. Tall, N.A. Lakhe, C. Talla, D. Thioub, A.M. Ndoeye, D. Ka, A. Gaye, V.M.P.C. Diallo, N. Dia, P.S. Ba, M. Cissé, M. Diop, C.T. Diagne, L. Fortes, M. Diop, N.M. Fall, F.D. Sarr, M. Diatta, M.A. Barry, A.S.

Badiane, A. Seck, P. Dubrous, O. Faye, I. Vigan-Womas, C. Loucoubar, A.A. Sall, M. Seydi

## Hydroxychloroquine and azithromycin treatment of hospitalized patients infected with Sars-CoV-2 in Senegal from march to October 2020

J. Clin. Med., 10 (2021), p. 2954, [10.3390/jcm10132954](https://doi.org/10.3390/jcm10132954) ↗

[View article](#) [View in Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

- [32] J.C. Lagier, M. Million, P. Gautret, P. Colson, S. Cortaredona, A. Giraud-Gatineau, S. Honoré, J.Y. Gaubert, P.E. Fournier, H. Tissot-Dupont, E. Chabrière, A. Stein, J.C. Deharo, F. Fenollar, J.M. Rolain, Y. Obadia, A. Jacquier, B. La Scola, P. Brouqui, M. Drancourt, P. Parola, D. Raoult, S. Amrane, C. Aubry, M. Bardou, C. Berenger, L. Camoin-Jau, N. Cassir, C. Decoster, C. Dhiver, B. Doudier, S. Edouard, S. Gentile, K. Guillon-Lorvellec, M. Hocquart, A. Levasseur, M. Mailhe, I. Ravaux, M. Richez, Y. Roussel, P. Seng, C. Tomei, C. Zandotti

## Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: a retrospective analysis

Trav. Med. Infect. Dis., 36 (2020), Article 101791, [10.1016/j.tmaid.2020.101791](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101791) ↗

 [View PDF](#) [View article](#) [View in Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

- [33] P.A. McCullough, R.J. Kelly, G. Ruocco, E. Lerma, J. Tumlin, K.R. Wheelan, N. Katz, N.E. Lepor, K. Vijay, H. Carter, B. Singh, S.P. McCullough, B.K. Bhambi, A. Palazzuoli, G.M. De Ferrari, G.P. Milligan, T. Safder, K.M. Tecson, D.D. Wang, J.E. McKinnon, W.W. O'Neill, M. Zervos, H.A. Risch

## Pathophysiological basis and rationale for early outpatient treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) infection

Am. J. Med., 134 (2021), pp. 16-22, [10.1016/j.amjmed.2020.07.003](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.07.003) ↗

 [View PDF](#) [View article](#) [View in Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

- [34] P.A. McCullough, P.E. Alexander, R. Armstrong, C. Arvinte, A.F. Bain, R.P. Bartlett et al., Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment of early ambulatory high-risk SARS-CoV-2 infection (COVID-19)

Rev. Cardiovasc. Med., 21 (2020), pp. 517-530, [10.31083/j.rcm.2020.04.264](https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.04.264) ↗

 [View PDF](#) [View in Scopus ↗](#) [Google Scholar ↗](#)

- [35] HCQ for Covid, COVID-19 treatment studies for Hydroxychloroquine, (n.d.). <https://c19hcq.com> ↗ (accessed January 3, 2022).

[Google Scholar ↗](#)

- [36] AAAAI, American Academy of Allergy, Asthma Immunol., (n.d.). <https://www.aaaai.org/practice-resources/running-your-practice/practice-management-resources/telemedicine> ↗ (accessed April 21, 2020).

[Google Scholar ↗](#)

- [37] T. Joseph, COVID-19 E-Book. "International Pulmonologist's consensus on COVID-19" - second ed., (n.d.). [https://www.researchgate.net/profile/Tinku\\_Joseph/publication/340862051\\_COVID-19\\_E-Book\\_International\\_Pulmonologist's\\_consensus\\_on\\_COVID-19\\_-\\_2nd\\_Edition/links/5ea150cf299bf143894015e9/COVID-19-E-Book-International-Pulmonologists-consensus-on-COVID-19-2nd](https://www.researchgate.net/profile/Tinku_Joseph/publication/340862051_COVID-19_E-Book_International_Pulmonologist's_consensus_on_COVID-19_-_2nd_Edition/links/5ea150cf299bf143894015e9/COVID-19-E-Book-International-Pulmonologists-consensus-on-COVID-19-2nd) (accessed April 2, 2020).

[Google Scholar ↗](#)

- [38] T.F. Simpson, R.J. Kovacs, E.C. Steckler  
**Ventricular arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment for COVID-19**  
Cardiol. Mag. (2020), pp. 1-9  
[View article](#) [CrossRef ↗](#) [Google Scholar ↗](#)
- [39] B.R. Kirkwood, J.A.C. Sterne  
**Essential Medical Statistics**  
(second ed.), Blackwell Science, Massachusetts, USA (2006)  
[Google Scholar ↗](#)
- [40] J. Neter, M.H. Kutner, C.J. Nachtsheim, W. Wasserman  
**Applied Linear Statistical Models**  
(fourth ed.), The McGraw-Hill/Irwin, Illinois (1966)  
[Google Scholar ↗](#)
- 

## Cited by (0)

- 1 In memoriam.

© 2023 The Authors. Published by Elsevier Ltd.



Copyright © 2023 Elsevier B.V. or its licensors or contributors.  
ScienceDirect® is a registered trademark of Elsevier B.V.

 RELX™