



Bráulio dos Santos Jr.
Márcia Gisele Santos da Costa
Cyntia Mendes Aguiar
João Manoel de Almeida Pedroso
Bernardo Rangel Tura
Helena Cramer Veiga Rey

Eficácia e Segurança da Cloroquina e da Hidroxicloroquina no Tratamento de Pacientes com COVID-19: uma Revisão Rápida

Rio de Janeiro, RJ
03 de abril de 2020

Bráulio dos Santos Jr.
Márcia Gisele Santos da Costa
Cynthia Mendes Aguiar
João Manoel de Almeida Pedroso
Bernardo Rangel Tura
Helena Cramer Veiga Rey

**Eficácia e Segurança da Cloroquina e da
Hidroxicloroquina no Tratamento de Pacientes com
COVID-19: uma Revisão Rápida**

Coordenação de Ensino e Pesquisa
Instituto Nacional de Cardiologia
Ministério da Saúde
Brasil

Rio de Janeiro, RJ
03 de abril de 2020

Resumo

Ainda não há um tratamento com eficácia comprovada para o tratamento da doença por coronavírus 2019 (COVID-19), a epidemia recente causada pela SARS-CoV-2. Há evidências do efeito inibitório dos antimaláricos cloroquina e hidroxicloroquina sobre a replicação do SARS-Cov-2 in vitro, mas o seu resultado in vivo é incerto. O objetivo desta revisão rápida é analisar o efeito da cloroquina e da hidroxicloroquina sobre a internação hospitalar, internação em unidade de terapia intensiva e mortalidade de pacientes com a COVID-19 estudados em ensaios clínicos randomizados. Foram pesquisadas as bases de dados MEDLINE, Embase e LILACS, além de repositórios de manuscritos médicos. Foram incluídos na revisão três ensaios: um estudo piloto publicado e dois manuscritos em fase pré-publicação que ainda não foram submetidos a revisão por pares. Um dos ensaios usou comparador ativo (uma combinação de lopinavir/ritonavir). Os estudos têm tamanho amostral pequeno (114 pacientes no total), com qualidade metodológica modesta e desfechos diferentes. Em um ensaio de 30 pacientes, os do grupo hidroxicloroquina tiveram um tempo mediano até a negatificação da reação em cadeia da polimerase (PCR) de 4 dias e os do grupo controle de 2 dias. Em um ensaio de 62 pacientes os pacientes que receberam hidroxicloroquina apresentaram um tempo menor até a remissão da febre (2,2 dias contra 3,2 dias no grupo controle) e houve uma maior proporção de melhora tomográfica no 6º dia do estudo (80,6% vs. 54,8%). No relato preliminar de 22 pacientes de outro ensaio, 100% dos que receberam cloroquina tiveram alta hospitalar até o 14º dia de internação, contra 50% dos que receberam lopinavir/ritonavir. Os pacientes do grupo hidroxicloroquina também tiveram melhores resultados quanto à negatificação da PCR, melhora tomográfica e melhora dos sintomas. Nenhum dos estudos descreveu eventos adversos graves atribuídos à cloroquina ou hidroxicloroquina, embora em um dos pacientes os efeitos colaterais foram suficientemente intensos para a suspensão da medicação. Julgamos que em virtude do pequeno número de pacientes e dos problemas metodológicos dos estudos, ainda não há evidência suficiente para estimar a eficácia e segurança da cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19. Como há vários ensaios em andamento, esta revisão será atualizada semanalmente.

Sumário

Sumário	ii
1 Introdução	1
2 Método	2
2.1 Critérios de elegibilidade	2
2.1.1 População	2
2.1.2 Intervenção	2
2.1.3 Comparador	2
2.1.4 Desfechos	2
2.1.4.1 Desfecho primário	2
2.1.4.2 Desfechos secundários	2
2.1.4.3 Desfechos de segurança	2
2.1.5 Tipos de estudo	2
2.2 Fontes de informação	2
2.3 Estratégias de busca	3
2.3.1 MEDLINE	3
2.3.2 Embase	3
2.3.3 LILACS	3
2.4 Idiomas	3
2.5 Estratégia de seleção	4
2.6 Qualidade dos estudos	4
2.7 Análise estatística	4
3 Resultados	5
4 Discussão	8
Referências	9

1 Introdução

Um novo agente infeccioso da família dos coronavírus, que causam infecções respiratórias, foi descoberto em dezembro de 2019 após diversos casos de pneumonia registrados na China. Este surto da doença coronavírus 2019 (COVID-19) se espalhou posteriormente se tornando uma pandemia global. O período de incubação varia de 2 a 14 dias e a transmissão se dá primariamente por gotículas produzidas pela tosse, espirro ou fala do indivíduo infectado que se transferem a outros indivíduos por proximidade ou por meio do contato com superfícies contaminadas. Os sintomas mais comuns são febre e tosse ou dispneia, além de sintomas gripais como cansaço, dores no corpo, mal estar, coriza, dor de garganta, cefaleia, entre outros. Indivíduos com mais de 60 anos ou com doenças crônicas como diabetes e doenças cardiovasculares apresentam maior risco de contrair a doença [1].

Atualmente, não existem terapias antivirais estabelecidas para a infecção por COVID-19. Os medicamentos utilizados tratam os sintomas para minimizar o desconforto. Vários agentes estão sendo investigados com base em evidências *in vitro* ou extrapoladas. As terapias antivirais ou de suporte em estudo incluem o remdesivir, um novo análogo de nucleotídeo, o tocilizumab, um inibidor da interleucina-6, a cloroquina e a hidroxicloroquina [1,2].

Estudos *in vitro* sugerem que a cloroquina e a hidroxicloroquina reduzem a replicação do SARS-CoV-2 (vírus causador da COVID-19) [3,4]. Os dados clínicos que avaliam a hidroxicloroquina ou a cloroquina são limitados e sua eficácia contra o SARS-CoV-2 *in vivo* é desconhecida. Dada a falta de intervenções claramente eficazes e a atividade antiviral *in vitro*, alguns médicos consideram razoável o uso da hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com doença grave ou risco de doença grave que não são elegíveis para ensaios clínicos. No entanto, a possibilidade de toxicidade do medicamento (incluindo prolongamento do intervalo QTc, arritmia, cardiomiopatia e toxicidade da retina) deve ser considerada antes do início do tratamento e é necessária uma monitorização cuidadosa quanto a possíveis efeitos adversos durante o uso. Vários protocolos de ensaios clínicos testando a cloroquina e a hidroxicloroquina foram registrados desde o início da epidemia, especialmente na China [3].

No dia 25 de março de 2020, O Ministério da Saúde publicou a Nota Informativa nº 5/ 2020 DAF/SCTIE/ MS sobre o uso da cloroquina e hidroxicloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves da COVID-19. O medicamento foi indicado para uso de curto prazo (5 dias), apenas em pacientes graves hospitalizados devido ao coronavírus [5].

Esta revisão tem por objetivo avaliar a eficácia do uso da cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento de pacientes com a COVID-19.

2 Método

2.1 Critérios de elegibilidade

2.1.1 População

Pacientes com a COVID-19.

2.1.2 Intervenção

Cloroquina ou hidroxicloroquina, isoladas ou associadas à terapia padrão.

2.1.3 Comparador

Placebo ou terapia padrão.

2.1.4 Desfechos

2.1.4.1 Desfecho primário

Morte por qualquer causa.

2.1.4.2 Desfechos secundários

Necessidade de internação hospitalar (em pacientes ambulatoriais), de ventilação mecânica e de internação em unidade de terapia intensiva.

2.1.4.3 Desfechos de segurança

Prolongamento do intervalo QT, arritmia, cardiomiopatia, retinopatia.

2.1.5 Tipos de estudo

Ensaio clínico controlado randomizado.

2.2 Fontes de informação

Foram realizadas buscas em três bases de dados (MEDLINE, Embase e LILACS). Também foram feitas buscas no Google Scholar (<https://scholar.google.com>) e em dois repositórios de manuscritos: medRxiv (<https://www.medrxiv.org>) e Preprints (<https://www.preprints.org>). Outros títulos foram adicionados a partir da leitura de revisões ou estudos primários.

2.3 Estratégias de busca

Os conceitos buscados foram o SARS-Cov-2, a COVID-19 e os fármacos (cloroquina e hidroxicloroquina). A busca foi atualizada até as 7:00 h de 03/04/2020.

2.3.1 MEDLINE

```
("Chloroquine"[mh] OR(chloroquin*[tiab] OR chlorochin*[tiab] OR cloroquin*[tiab] OR
Chingamin[tiab] OR Khingamin[tiab] OR Nivaquine[tiab] OR Aralen[tiab] OR Arequin[tiab]
OR Arechine[tiab]) OR (hydroxychloroquin*[tiab] OR hydroxychlorochin*[tiab] OR hi-
droxicloroquin*[tiab] OR oxychloroquine[tiab] OR oxychlorochin*[tiab] OR Plaquenil[tiab]))
AND ("SARS Virus"[mh] OR SARS[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome corona-
virus 2"[nm] OR "COVID-19"[nm] OR covid-19[tiab] OR "sars-cov 2"[tiab] OR 2019ncov[tiab]
OR 2019-ncov[tiab] OR "2019 ncov"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome"[tiab]
OR (coronavirus[tiab] AND ("2020/01/01"[dp] : "3000"[dp])))
```

2.3.2 Embase

```
((('chloroquine'/exp OR chloroquin*:ab,ti OR chlorochin*:ab,ti OR cloroquin*:ab,ti OR
'chingamin':ab,ti OR 'khingamin':ab,ti OR 'nivaquine':ab,ti OR 'aralen':ab,ti) OR ('hy-
droxychloroquin'/exp OR hydroxychloroquin*:ab,ti OR hydroxychlorochin*:ab,ti OR hi-
droxicloroquin*:ab,ti OR oxychloroquine':ab,ti OR oxychlorochin*:ab,ti OR 'plaquenil':ab,ti))
AND ('sars coronavirus'/exp OR 'sars coronavirus':ab,ti OR 'sars':ab,ti OR 'severe acute
respiratory syndrome coronavirus 2':ab,ti OR 'covid-19':ab,ti OR 'sars-cov 2':ab,ti OR
'2019ncov':ab,ti OR '2019-ncov':ab,ti))
```

2.3.3 LILACS

```
(D03.633.100.810.050.1801 [Categoria DeCS explodida] OR (cloroquin$ OR chloroquin$
OR hidroxicloquin$ OR hydroxychloroquin$) [Palavras]) AND ((C02.782.600.550.200.7502
OR C08.730.7302 OR B04.820.504.540.150.113.9373) [Categoria DeCS explodida] OR (sars$
OR ncov$ OR coronavirus$ OR covid$) [Palavras]) AND 2020 [País, ano de publicação]
As categorias DeCS são: 1. "Cloroquina"; 2. "Síndrome Respiratória Aguda Grave"; 3.
"Vírus da SARS"
```

2.4 Idiomas

Não houve qualquer limite de idioma. Decidimos utilizar o sistema automático de tradução Google Translate[®] (Google LLC, Mountain View, CA, EUA) caso fosse necessária a leitura de texto completo em um idioma não dominado pelos revisores.

2.5 Estratégia de seleção

Os artigos foram selecionados progressivamente por títulos, resumos e texto completo. Não houve necessariamente duplicidade de avaliação no processo de seleção. Em caso de dúvida de algum revisor, essa foi resolvida por consenso recorrendo-se a outro revisor.

2.6 Qualidade dos estudos

A qualidade do estudos foi avaliada pelo instrumento original de risco de viés da Cochrane [6]

2.7 Análise estatística

A medida de efeito utilizada foi a diferença absoluta de risco, com intervalos de confiança de 95% calculados pelo método de Wilson modificado por Newcombe [7] (método 10 da referência). A análise foi realizada com o programa estatístico Stata, versão 15 (StataCorp LLC, College Station, TX, EUA, 2017).

3 Resultados

O fluxo da revisão está descrito na figura 1. Quatro artigos [8-11] foram lidos e três deles [8,10,11] preencheram os critérios de seleção. O risco de viés dos ensaios está descrito na tabela 1.

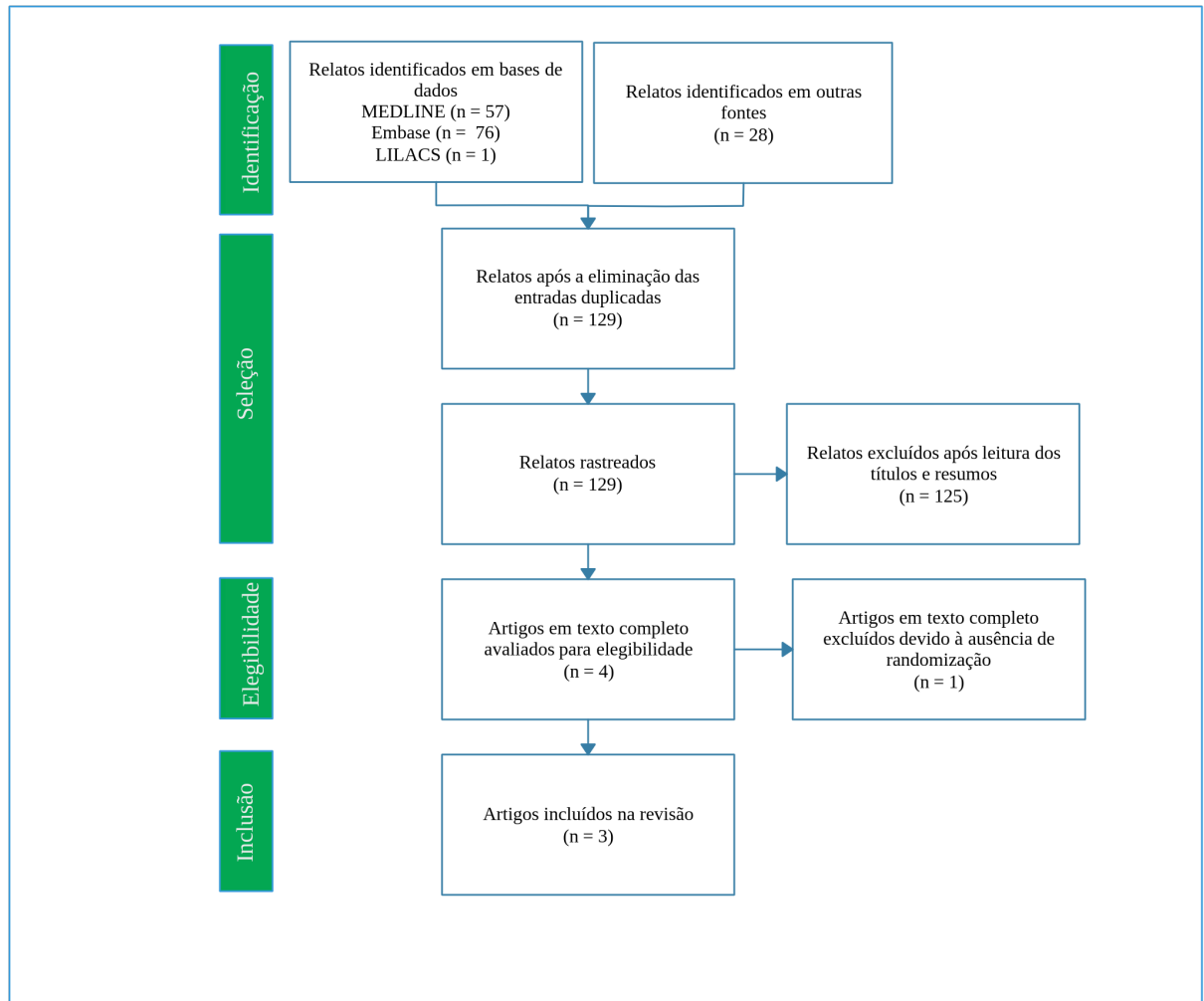


Figura 1. Diagrama de fluxo da revisão.

Estudo	Geração da sequência de alocação	Sigilo da alocação	Mascaramento	Perdas	Relato seletivo dos desfechos	Outros vieses
Chen [8]	I	I	A	B	B	I
Chen [10]	B	I	I	B	A	I
Huang [11]	I	I	A	B	I	I

Tabela 1. Risco de viés dos ensaios (A = risco alto; B = risco baixo; I = risco incerto).

O ensaio de Chen et al. [8] foi um estudo piloto aberto realizado entre 6 e 25 de fevereiro de 2020, envolvendo 28 pacientes randomizados para a adição de hidroxicloroquina, 400 mg/dia por 5 dias ao tratamento padrão ($n = 15$) ou para o tratamento padrão ($n = 15$), seguidos por duas semanas. Não há descrição da classificação de gravidade desses pacientes. O desfecho primário foi o tempo até a negatificação virológica do swab faríngeo, escarro ou lavado brônquico. Um paciente interrompeu a hidroxicloroquina por ter evoluído para a forma grave, mas todas as análises foram por intenção de tratamento. No 7º dia de seguimento, 13 (86.7%) patients do grupo experimental e 14 (93.3%) do controle apresentavam reação em cadeia da polimerase (PCR) do swab faríngeo negativa (diferença de -0,067 com IC95% de -0,318 a 0,184). O tempo mediano até a negatificação da PCR foi de 4 dias no grupo experimental e 2 dias no grupo controle. O tempo mediano de remissão da febre foi de um dia nos dois grupos. Após três dias de tratamento, 5 (33.3%) pacientes do grupo experimental e 7 (46,7%) do grupo controle apresentavam alguma melhora dos exames de imagem (diferença de -0,133 com IC95% de -0,428 a 0,198). Houve quatro eventos adversos (incluindo diarreia, astenia e elevação transitória da aspartato aminotransferase) no grupo experimental que não foram atribuídos à hidroxicloroquina. O ensaio de Chen et al. [10] incluiu 62 pacientes com a forma leve ou moderada da COVID-19 entre 4 e 28 de fevereiro de 2020, sendo 31 randomizados para o tratamento com hidroxicloroquina (400 mg/dia durante 5 dias) associado ao tratamento padrão e 31 para o tratamento padrão. O estudo alega mascaramento dos pacientes e pesquisadores, mas não há descrição de placebo. O desfecho descrito é o tempo até melhora clínica definida como remissão da febre e da tosse por 72 horas. O tempo até a remissão da febre foi de 2,2 (DP=0,4) dias no grupo experimental e 3,2 (DP=1,3) dias no grupo controle ($p=0,0002$). Segundo os autores, o tempo até a melhora da tosse também foi inferior no grupo experimental de forma estatisticamente significativa, mas não há descrição numérica. Quatro pacientes evoluíram para a forma grave da doença, todos no grupo controle (diferença de risco de -0,120, IC95% de -0,289 a 0,006). A tomografia computadorizada (TC) de tórax foi analisada nos dias 0 e 6 do estudo. Houve melhora tomográfica de 25 (80,6%) dos pacientes do grupo experimental e de 17 (54,8%) dos controles (diferença de 0,258, IC95% de 0,025 a 0,457). Dois pacientes apresentaram eventos adversos considerados leves.

O ensaio de Huang et al. [11] descreve 22 pacientes incluídos entre 27 de janeiro e 15 de fevereiro de 2020 com doença moderada ou grave. Dez pacientes foram randomizados para tratamento com cloroquina (1 g/dia durante 10 dias, $n=10$) ou com lopinavir/ritonavir (800/200mg ao dia por 10 dias, $n=12$). Os desfechos analisados foram negatificação da PCR, melhora da imagem tomográfica, remissão dos sintomas até o 10º dia e alta hospitalar até o 14º dia. Os resultados estão mostrados nas tabelas 2 e 3.

Desfecho	Cloroquina (n=10)	Lopinavir/Ritonavir (n=12)
PCR negativa no D14	10 (100%)	11 (91,7%)
PCR negativa no D10	9 (90%)	9 (75%)
PCR negativa no D7	7 (70%)	7 (58,3%)
Melhora da TC no D14	10 (100%)	9 (75%)
Melhora da TC no D10	2 (20%)	1 (8,3%)
Alta hospitalar até o D14	10 (100%)	6 (50%)
Melhora dos sintomas até o D10	8 (80%)	7 (58,3%)

Tabela 2. Resultados do ensaio de Huang et al.[11].

Desfecho	Diferença de risco (IC95%)
PCR negativa no D14	0,083 (-0,203 a 0,354)
PCR negativa no D10	0,150 (-0,194 a 0,444)
PCR negativa no D7	0,117 (-0,260 a 0,443)
Melhora da TC no D14	0,250 (-0,071 a 0,532)
Melhora da TC no D10	0,117 (-0,189 a 0,434)
Alta hospitalar até o D14	0,500 (0,129 a 0,746)
Melhora dos sintomas até o D10	0,217 (-0,165 a 0,517)

Tabela 3. Medidas de efeito do ensaio de Huang et al.[11].

Os pacientes que receberam cloroquina tiveram resultado superior ao lopinavir/ritonavir em todos os desfechos, mas apenas na alta hospitalar até o 14° dia a diferença foi estatisticamente significativa. No entanto, esse é o desfecho mais influenciável pelo conhecimento da alocação e o ensaio provavelmente é aberto. Houve eventos adversos leves em cinco dos pacientes que receberam cloroquina.

Nenhum dos três ensaios relatou mortes durante o seguimento descrito.

4 Discussão

Os três estudos incluídos têm problemas. Apenas um deles [8] foi publicado, em um periódico (e idioma) chinês exigindo o uso de um sistema de tradução automática, o que, obviamente, prejudica a compreensão do texto. De qualquer forma, é um estudo piloto, com sigilo da alocação incerta, sem mascaramento e descrição resumida do método. Os outros dois estudos [10,11] estão ainda sob a forma de manuscrito e não passaram pelo processo de revisão por pares. Um deles [11] é o relato preliminar de um ensaio com alocação aberta. Um agravante é a opção por um controle farmacologicamente ativo cujo efeito sobre a COVID-19 também é desconhecido. Se, por qualquer motivo, a combinação lopinavir/ritonavir for prejudicial, o resultado encontrado pode não ser consequência de um efeito benéfico da cloroquina, mas sim da ausência de efeito. O texto também não esclarece se já foi possível avaliar a mortalidade em 30 dias, que é um dos desfechos primários descritos no seu protocolo no registro chinês de ensaios clínicos [12].

No estudo da referência 10 não há informação suficiente para julgar se houve sigilo da alocação nem descrição dos mecanismos de garantia do mascaramento (não há descrição de placebo nem de mascaramento dos avaliadores dos desfechos). A consulta ao seu protocolo no registro chinês de ensaios clínicos [13] mostra que os dois desfechos primários programados (tempo até negatificação da PCR e tempo de recuperação das células T) não foram descritos.

O estudo mais discutido recentemente sobre a cloroquina, de Gautret et al. [8] não foi incluído pela ausência de randomização. As suas falhas já foram bastante discutidas (ver, por exemplo, a análise de Dahly et al. [14]) e a falta de controle dos fatores de confusão o torna menos útil, do ponto de vista da avaliação de eficácia, do que um estudo de observação bem desenhado. Em resumo, as evidências ainda são incipientes, mas a boa notícia é que há vários ensaios registrados, especialmente na China. A má notícia é que vários ensaios chineses estão sendo cancelados por dificuldade de recrutamento e os ensaios registrados carecem de uniformidade nas definições dos desfechos [15], o que pode dificultar a agregação metanalítica dos resultados que provavelmente será necessária, dado o pequeno tamanho amostral da maioria dos estudos. Em conclusão, a eficácia e segurança da cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19 e o estágio da doença que potencialmente se beneficiaria do tratamento ainda são incertos. Como é provável que relatos parciais dos ensaios em andamento sejam divulgados com frequência, esta revisão será atualizada semanalmente.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus - COVID- 19. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca>. Publicado em 13 de março de 2020. Acesso em 02 de abril de 2020.
2. McIntosh K. Coronavírus disease 2019 (COVID-19). UpToDate, 31 de março de 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19> . Acesso em: 02 de abril de 2019.
3. A. Cortegiani, G. Ingoglia, M. Ippolito, et al., A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19, *Journal of Critical Care*. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
4. Kapoor KM, Kapoor A. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection- A Systematic Literature Review. *MedRxiv preprint*. doi: 10.1101/2020.03.24.20042366.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus - COVID- 19. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46601-cloroquina-podera-ser-usada-em-casos-graves-do-coronavirus>. Publicado em 25 de março de 2020. Acesso em 02 de abril de 2020.
6. Higgins JPT, Altman DG. Assessing risk of bias in included studies. Em: Higgins JPT, Green S (eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester: John Wiley & Sons; 2008. p. 187-241. doi: 10.1002/9780470712184.ch8
7. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Stat Med*. 1998 Apr 30;17(8):873-90. doi: 10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i.
8. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, Ling Y, Huang D, Song S, Zhang D, Qian Z, Li T, Shen Y, Lu H. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. 2020;49(1):0-0. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.

9. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
10. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, Zhuang R, Hu B, Zhang. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020.03.22.20040758. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
11. Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, Shu J, You Y, Chen B, Liang J, Hong Z, Chen H, Kong L, Qin D, Pei D, Xia J, Jiang S, Shan H. Treating COVID-19 with chloroquine. *J Mol Cell Biol*. 2020 Apr 1. pii: mjaa014. doi: 10.1093/jmcb/mjaa014.
12. Chinese Clinical Trial Registry. Study for the efficacy of chloroquine in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Disponível em: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48968>. Acesso em 03 de abril de 2020.
13. Chinese Clinical Trial Registry. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Disponível em: <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48880>. Acesso em 02 de abril de 2020.
14. Dahly D, Gates S, Morris T. Statistical review of "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial". (Version 1.1). Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.3725560>.
15. Qiu R, Wei X, Zhao M, Zhong C, Zhao C, Hu J, Li M, Huang Y, Han S, He T, Chen J, Shang H. Outcome reporting from protocols of clinical trials of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. medRxiv 2020.03.04.20031401. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031401>.