

**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS UNIVERSITÁRIO PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO**

LARA CAROLINA DE ALMEIDA OLIVEIRA

**REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DO “KIT COVID” NO BRASIL:
ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OS PERÍODOS ANTES E DURANTE A
PANDEMIA DE SARS-CoV-2.**

Lagarto
2024

LARA CAROLINA DE ALMEIDA OLIVEIRA

**REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS DO “KIT COVID” NO BRASIL:
ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OS PERÍODOS ANTES E DURANTE A
PANDEMIA DE SARS-CoV-2.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina de Lagarto da Universidade Federal de Sergipe - *campus* Professor Antônio Garcia Filho, Lagarto-SE, referente ao Módulo de Práticas de Investigação Científica IV com objetivo de obtenção de nota nesse.

Orientador: Prof. Dr. Makson Gleydson Brito de Oliveira.

Lagarto
2024

AGRADECIMENTOS

A todas as mulheres nordestinas que abriram e continuam abrindo caminhos para a nossa entrada e permanência na graduação.

À minha mãe, por todo o amor e ensinamento sobre perseverança durante todas as jornadas que caminhamos juntas.

À minha família, representada em Hallana, Renan e Zefa, por todo suporte e incentivo, especialmente em momentos delicados.

Aos meus companheiros de vida, Brenda, Louise, Cristhian e Víctor, pelo grande apoio durante toda a graduação e para além dessa.

Ao Movimento Estudantil de Medicina (Diretório Acadêmico de Medicina da Universidade Federal de Sergipe- *campus* Lagarto e Direção Executiva Nacional dos Estudantes de Medicina) por me ensinar tanto sobre a luta por uma educação médica pública de qualidade e defesa do nosso Sistema Único de Saúde.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Makson Gleydson Brito de Oliveira, por ter me inspirado diariamente e proporcionado a melhor experiência possível na construção conjunta deste trabalho.

RESUMO

Em dezembro de 2019, diversos pacientes em Wuhan, China, foram diagnosticados com pneumonia atípica de origem desconhecida. Esta nova comorbidade, posteriormente denominada COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), causada pelo agente etiológico SARS-CoV-2 (Coronavírus 2 relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave), foi classificada como pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Apesar da ausência de evidência científica de eficácia ou efetividade clínica para prevenção ou tratamento da COVID-19, diversos medicamentos obtiveram grande credibilidade no Brasil, principalmente azitromicina, (hidroxi)cloroquina e ivermectina, intitulados como “Kit COVID”. Esse cenário oportunizou maior vulnerabilidade da população às Reações Adversas a Medicamentos (RAM) e, conseqüentemente, um possível aumento da morbimortalidade e oneração do Sistema Único de Saúde (SUS). Nessa perspectiva, trata-se de um estudo descritivo-comparativo sobre suspeitas de RAM vinculadas ao “Kit COVID” registradas no VigiMed, sistema de base de dados secundário vinculado ao centro de farmacovigilância da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Assim, o trabalho visou comparar e analisar as RAM, perfil dos notificadores e perfil dos pacientes antes e durante a pandemia de SARS-CoV-2 no país. Em virtude disso, foram utilizados os testes qui-quadrado e exato de Fisher para as variáveis qualitativas, além dos testes “t” e “u” para as variáveis quantitativas. Posteriormente, as variáveis foram submetidas à regressão logística multivariável com a finalidade de selecionar aquelas com significância estatística ($p < 0,05$). Foram contabilizadas 426 notificações de RAM suspeitas nos dois períodos destacados, e, crescimento vertiginoso durante a pandemia, que representou 93,19% do total ($n=397$). As RAM antes da pandemia manifestaram-se principalmente no tecido cutâneo e subcutâneo (34,4%), já durante a pandemia concentraram-se no sistema cardíaco (41,8%). Tais achados podem ser explicados pelo uso dos fármacos em questão em doses altas *off label*, interações medicamentosas, pelo próprio perfil do paciente e, potencialização das RAM através da infecção pelo SARS-CoV-2. Em relação ao perfil dos pacientes acometidos: antes da pandemia era tipicamente do sexo feminino com faixa etária média de 30,3 anos; e, durante a pandemia correspondeu ao sexo masculino com faixa etária média de 56,3 anos. Possivelmente esses resultados estão relacionados à maior gravidade que as RAM atingem o sexo masculino e à maior sensibilidade da população idosa aos efeitos adversos. Outrossim, independente do período analisado, os farmacêuticos permaneceram como os principais notificadores. Isso reflete o engajamento e importância desses profissionais de saúde para a notificação de RAM no Brasil, além da necessidade emergente de maior participação de outras profissões. Logo, o estudo fornece dados para planejamento mais assertivo de prevenção e combate às RAM, e, conseqüentemente, evitar possíveis agravamentos de morbimortalidade da população.

Palavras-chave: COVID-19. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. Azitromicina. Cloroquina. Ivermectina.

ABSTRACT

In December 2019, numerous patients in Wuhan, China, were diagnosed with atypical pneumonia of an unknown origin. This new comorbidity, later named COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), caused by the etiological agent, SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), was classified as a pandemic in March 2020 by the World Health Organization (WHO). Despite the lack of scientific evidence of efficacy or clinical effectiveness for the prevention or treatment of COVID-19, several drugs gained great credibility in Brazil, especially azithromycin, (hydroxy)chloroquine and ivermectin, referred to as the "COVID Kit". This scenario resulted in greater vulnerability of the population to Adverse Drug Reactions (ADRs) and, consequently, a possible increase in morbimortality and encumbrance on the Brazilian Unified Health System (SUS). Hence, this is a descriptive-comparative study of suspected ADRs linked to the "COVID Kit" recorded on VigiMed, a secondary database linked to the pharmacovigilance center of the National Health Surveillance Agency (Anvisa). Thus, the aim was to compare and analyze ADRs, notifier profiles and patient profiles before and during the SARS-CoV-2 pandemic in the country. For this purpose, the chi-square and Fisher's exact tests were used for the qualitative variables, as well as the "t" and "u" tests for the quantitative variables. Subsequently, the variables were then subjected to multivariable logistic regression in order to select those with statistical significance ($p < 0.05$). A total of 426 notifications of suspected ADRs were recorded during both studied periods, with a vertiginous increase during the pandemic, which accounted for 93,19% of the total ($n=397$). ADRs before the pandemic mostly affected the cutaneous and subcutaneous tissue (34.4%), while during the pandemic they were mainly concentrated in the cardiac system (41.8%). These findings can be explained by the use of the drugs in question in high off-label doses, drug interactions and the patient's own profile, increased by mechanisms of the SARS-CoV-2 infection. In regards to the profile of affected patients: before the pandemic, the average patient was typically 30.3 years and female; during the pandemic, the average was 56.3 years and male. These results could possibly be linked to the higher severity with which ADRs affect men, and the greater sensibility of the elderly population to their adverse effects. In addition, regardless of the period analyzed, pharmacists remained the main notifiers. This reflects the engagement and importance of these healthcare professionals in reporting ADRs in Brazil, as well as the emerging need for greater participation by other professionals. Thus, this study provides data for more assertive prevention planning and combating ADRs, as well as avoiding possible worsening of morbimortality among the population.

Keywords: COVID-19. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions. Azithromycin. Chloroquine. Ivermectin.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	<i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i>
AMIB	Associação de Medicina Intensiva Brasileira
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
bpm	Batimentos Por Minuto
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CFM	Conselho Federal de Medicina
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
Conitec	Comissão de Incorporação de Tecnologias ao Sistema Único de Saúde
CoV	Coronavírus
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
ECG	Eletrocardiograma
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional
EUA	Estados Unidos da América
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
<i>hERG</i>	<i>human ether-a-go-go-related gene</i>
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ICTV	<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
ICSR	<i>Individual Case Safety Reports</i>
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
If	<i>“funny” current</i>
IL-6	Interleucina-6
MERS	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MERS-CoV	Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MBE	Medicina Baseada em Evidências
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MS	Ministério da Saúde
NAAT	<i>Nucleic Acid Amplification Tests</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>

PAC	Pneumonia Adquirida na Comunidade
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i>
PIDM	<i>Programme for International Drug Monitoring</i>
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RNA	Ácido ribonucleico
RT-PCR	<i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV	Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Coronavírus 2 relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave
SBPT	Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
SBI	Sociedade Brasileira de Infectologia
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
Sindusfarma	Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos
SOC	Sistema Órgãos-Classe
SUS	Sistema Único de Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
OMS-UMC	Organização Mundial de Saúde - <i>Uppsala Monitoring Centre</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
TAG-VE	<i>Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution</i>
TC	Tomografia Computadorizada
TCU	Tribunal de Contas da União
TdP	Torsades des Pointes
TP	Termo Preferido
TV	Taquicardia Ventricular
UF	Unidade da Federação
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VOC	<i>Variants Of Concern</i>
VOI	<i>Variants Of Interest</i>
VUM	<i>Variants Under Monitoring</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHOART	<i>WHO- Adverse Reactions Terminology</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 HIPÓTESE	13
3 JUSTIFICATIVA	14
4 OBJETIVOS	15
4.1 Objetivo geral	15
4.2 Objetivos específicos	15
5 METODOLOGIA	16
5.1 Tipo de estudo	16
5.2 Amostra e delineamento do estudo	16
5.3 Base de dados e configurações estruturais	16
5.4 Estratégia de busca	17
5.5 Critérios de inclusão e exclusão	17
5.6 Variáveis estudadas	18
5.7 Análise estatística	18
5.8 Aspectos éticos	19
6 REFERENCIAL TEÓRICO	20
7 RESULTADOS	28
7.1 Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID”	28
7.1.1 Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID” e classificação por SOC	28
7.1.2 Reações Adversas a Medicamentos e gravidade	31
7.1.3 Reações Adversas a Medicamentos e desfecho	32
7.2 Pacientes acometidos por Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID”	32
7.3 Notificador das Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID”	32
8 DISCUSSÃO	36
8.1 Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID”	36
8.1.1 Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID” e classificação por	

SOC	39
8.1.1.1 <i>Doenças cardíacas / investigações de alterações cardíacas</i>	39
8.1.1.2 <i>Doenças gastrointestinais</i>	43
8.1.1.3 <i>Doenças do tecido cutâneo e subcutâneo</i>	43
8.1.1.4 <i>Doenças hepatobiliares</i>	44
8.1.1.5 <i>Doenças dos sistemas hematológico e linfático</i>	44
8.1.2 Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID” e gravidade	44
8.1.3 Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID” e desfecho	45
8.2 Pacientes acometidos por Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID”	46
8.3 Notificador das Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID”	46
9 CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, em Wuhan, província de Hubei, China, casos de pneumonia atípica de origem desconhecida foram registrados. O agente etiológico correspondente foi isolado em janeiro de 2020: um novo coronavírus, posteriormente denominado SARS-CoV-2 (Coronavírus 2 relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave). Suas características patogênicas de alta transmissibilidade aliadas à globalização possibilitaram o alcance mundial de tal forma que a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 30 de janeiro de 2020, classificou a doença como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). A COVID-19, *Coronavirus Disease 2019*, em 11 de março de 2020, totalizou globalmente 118.465 casos confirmados e 4.295 falecimentos. Diante desse cenário, sua categoria foi elevada à pandemia por essa entidade referência mundial (CUCINOTTA; VANELLI, 2020; HU *et al.*, 2021; PAHO, 2022).

O SARS-CoV-2 é um vírus pertencente à classificação CoV (Coronavírus), e por tal, compartilha similaridades genômicas com SARS-CoV (Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave) e MERS-CoV (Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória do Oriente Médio). Caracterizado por ser um vírus RNA (ácido ribonucleico) de fita única, é altamente mutável, e possui 5 VOC (*Variants Of Concern*) previamente circulantes, conforme a OMS (HARRISON; LIN; WANG, 2020; LAMERS; HAAGMANS, 2022; LUO *et al.*, 2022; MANTA *et al.*, 2022; WHO, 2023a).

A transmissão da COVID-19 ocorre de diferentes formas, mas principalmente através de aerossóis e gotículas. Ademais, engloba mais de 70 possíveis manifestações clínicas inespecíficas e diferentes graus de severidade, tipificados como assintomático, brando, severo e crítico. Logo, o diagnóstico assertivo dessa enfermidade depende também de exames laboratoriais e de imagem (CUCINOTTA; VANELLI, 2020; HARRISON; LIN; WANG, 2020; HU *et al.*, 2021; LUO *et al.*, 2022; MAIA *et al.*, 2022).

Diante disso, tentativas para conter o avanço do vírus e combatê-lo foram fundamentais. Assim, a OMS incentivou medidas de proteção, tais como distanciamento social, uso de máscaras e a constante higienização das mãos

(FURLAN; CARAMELLI, 2021). Outrossim, pesquisas foram realizadas globalmente a fim de proporcionar possível prevenção e tratamento contra a COVID-19, conforme a Medicina Baseada em Evidências (MBE) (SANTOS-PINTO; MIRANDA; OSORIO-DE-CASTRO, 2021). Nessa perspectiva, desde maio de 2020, recomendações, diretrizes e *guidelines* foram lançados sobre a indicação ou não de determinadas drogas para combater essa enfermidade (MACHADO *et al.*, 2020; FURLAN; CARAMELLI, 2021; MELO *et al.*, 2021; SANTOS-PINTO; MIRANDA; OSORIO-DE-CASTRO, 2021; HENTSCHKE-LOPES *et al.*, 2022; MARTINEZ; ZUCOLOTO; ARAGON, 2022).

Segundo revisões sistemáticas com metanálises de testes clínicos controlados, dentre os medicamentos sem eficácia ou efetividade clínica para o tratamento ou prevenção de COVID-19 há antimicrobianos, como a azitromicina, e antiparasitários, exemplificados por cloroquina, hidroxicloroquina e ivermectina. Tais evidências foram endossadas por instituições científicas renomadas tais quais a *Pan American Health Organization* (PAHO), *National Institutes of Health* (NIH-EUA), *Infectious Diseases Society of America* (IDSA-EUA), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Comissão de Incorporação de Tecnologias ao Sistema Único de Saúde (Conitec), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2020; FALAVIGNA *et al.*, 2020; CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2021; PAHO, 2022; BHIMRAJ *et al.*, 2023; NIH, 2024).

Entretanto, esses medicamentos, agrupados sob o termo “Kit COVID”, tornaram-se extremamente populares no Brasil, principalmente devido aos posicionamentos enviesados do então presidente do Brasil, Ministério da Saúde (MS) e Conselho Federal de Medicina (CFM) (FURLAN; CARAMELLI, 2021; MELO *et al.*, 2021; SANTOS-PINTO; MIRANDA; OSORIO-DE-CASTRO, 2021). Um fator potencializador de tal panorama foi o incentivo ao uso dessas drogas, para fins não comprovados cientificamente, através das redes sociais, fenômeno denominado infodemia (THE LANCET INFECTIOUS DISEASES, 2020).

Outrossim, durante a pandemia houve recebimento de doações internacionais desses fármacos, maior produção nacional com montante público

através do Sistema Único de Saúde (SUS), e aumento de vendas pelo setor privado, seja devido à automedicação, seja devido à “autonomia médica” enfatizada pelo CFM (MELO *et al.*, 2021; SANTOS-PINTO; MIRANDA; OSORIO-DE-CASTRO, 2021; HENTSCHKE-LOPES *et al.*, 2022; PAHO, 2022). Por exemplo, segundo o Serviço de Informação ao Cidadão do Exército Brasileiro, 3 milhões de comprimidos de cloroquina foram produzidos em 2020, em comparação a 265 mil comprimidos confeccionados em 2017 (BRASIL, 2021). Ademais, consoante levantamento do Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos (Sindusfarma), a venda do “Kit COVID” rendeu lucro às empresas farmacêuticas no Brasil de cerca de 500 milhões em 2020 (SCARAMUZZO *apud* MELO *et al.*, 2021).

Destarte, o aumento exacerbado do consumo desse conjunto medicamentoso pode ser associado à tendência de crescimento de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) (MELO *et al.*, 2021). As RAM são conceituadas pela OMS como *“toda resposta nociva e não intencional a um medicamento relacionada a qualquer dose normalmente utilizada no homem para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças ou modificação de funções fisiológicas”* (WHO, 2014 *apud* MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2019). Tais reações podem ser classificadas em evitáveis, seja devido a inconsistência entre MBE e plano de tratamento medicamentoso, seja porque é irrealista ao considerar as circunstâncias da prescrição, e, inevitáveis (COLEMAN; PONTEFRACCT, 2016).

Portanto, o cenário é alarmante, visto que as RAM evitáveis relacionadas ao “Kit COVID” refletem desrespeito a MBE, representam possível aumento da morbimortalidade, além de diversas consequências logísticas e financeiras para o sistema de saúde (FURLAN; CARAMELLI, 2021; MELO *et al.*, 2021). Logo, é de extrema relevância comparar o período antes e durante a pandemia de SARS-CoV-2 quanto aos padrões de notificação de RAM suspeitas relacionadas ao “Kit COVID” no Brasil, principalmente a fim de proporcionar dados que auxiliem a comunidade científica no planejamento de prevenção de sua ocorrência e combate aos possíveis agravamentos.

2 HIPÓTESE

A credibilidade recebida por estudos de baixa qualidade sobre eficácia de medicamentos contra COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), a defesa ampla para utilização do “Kit COVID”, feita pelo Ministério da Saúde, o destaque da “autonomia médica” pelo Conselho Federal de Medicina, a automedicação reforçada pela dispensa de prescrição de algumas drogas, e a infodemia contribuíram para o aumento do consumo de drogas não efetivas ou eficazes para prevenção ou tratamento da COVID-19. Consequentemente, as notificações de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) suspeitas relacionadas ao “Kit COVID” no Brasil elevaram-se no primeiro biênio da pandemia de SARS-CoV-2 (Coronavírus 2 relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave), em comparação ao biênio anterior.

3 JUSTIFICATIVA

A tendência de aumento das Reações Adversas a Medicamentos (RAM) relacionadas ao “Kit COVID” no Brasil durante a pandemia de SARS-CoV-2 (Coronavírus 2 relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave) representa um panorama sociopolítico. Elas são responsáveis por crescimento de morbidez e desfechos clínicos negativos, prolongamento da hospitalização do paciente, diminuição de leitos hospitalares disponíveis, escassez desses medicamentos para os fins cientificamente comprovados e oneração do sistema de saúde (FURLAN; CARAMELLI, 2021; MELO *et al.*, 2021).

Em suma, por se tratar de uma temática essencial para saúde pública, justifica-se o interesse em comparar os períodos antes e durante a pandemia de SARS-CoV-2 no Brasil em relação ao padrão de notificação de RAM suspeitas associadas ao “Kit COVID”, aos perfis dos pacientes acometidos e dos notificadores. E, por conseguinte, incentivar a notificação mais assertiva dos efeitos adversos, alertar a população sobre o uso de medicamentos não cientificamente comprovadas para tal fim e disponibilizar ferramentas para o planejamento mais assertivo para prevenção, combate às RAM e contenção de possíveis agravamentos em sua morbimortalidade.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Comparar os padrões de notificação de suspeitas de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) do “Kit COVID” antes e durante a pandemia de SARS-CoV-2 (Coronavírus 2 relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave) no Brasil.

4.2 Objetivos específicos

1. Analisar o contraste de prevalência, tipos, principais medicamentos relacionados, gravidades correspondentes e seus desfechos das suspeitas de RAM devido ao uso de azitromicina, cloroquina, hidroxicloroquina e ivermectina antes e durante a pandemia de SARS-CoV-2 no Brasil;
2. Avaliar a diferença dos perfis epidemiológicos dos pacientes acometidos pelas suspeitas de RAM associadas ao uso de azitromicina, cloroquina, hidroxicloroquina e ivermectina antes e durante a pandemia de SARS-CoV-2 no Brasil;
3. Identificar a distinção entre os perfis epidemiológicos dos notificadores das suspeitas de RAM relacionadas ao uso de azitromicina, cloroquina, hidroxicloroquina e ivermectina antes e durante a pandemia de SARS-CoV-2 no Brasil.

5 METODOLOGIA

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo descritivo-comparativo com uso de base de dados secundários sobre suspeitas de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) do “Kit COVID” registradas no sistema VigiMed, plataforma da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

5.2 Amostra e delineamento do estudo

A amostra foi composta por dados de RAM suspeitas associadas ao uso do “Kit COVID” (azitromicina, cloroquina, hidroxicloroquina e ivermectina) notificadas no VigiMed entre março de 2018 e fevereiro de 2022.

É importante ressaltar que, para o presente estudo, foi utilizada a definição de Reação Adversa a Medicamentos regulamentada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) *“toda resposta nociva e não intencional a um medicamento relacionada a qualquer dose normalmente utilizada no homem para profilaxia, diagnóstico e tratamento de doenças ou modificação de funções fisiológicas”* (WHO, 2014 *apud* MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2019).

5.3 Base de dados e configurações estruturais

A WHO-UMC (*World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre*), através do Programa de Monitoramento Internacional de Medicamentos (*Programme for International Drug Monitoring- PIDM*), operacionaliza o sistema VigiFlow para vigilância de suspeita de eventos adversos de medicamentos e vacinas no contexto internacional. Desse modo, o Brasil, país membro do PIDM, adotou tal base de dados em 2019 através do centro nacional de farmacovigilância da Anvisa; e a renomeou como VigiMed (ANVISA, 2019; MELO *et al.*, 2021).

Tal sistema brasileiro segue as diretrizes de farmacovigilância (E2A a E2F) do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), que inclui o uso do *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) e a classificação de RAM grave, a saber: fatal, representa ameaça à vida, promove incapacidade permanente/significante, causa

anormalidade congênita, exige ou prolonga hospitalização, requer intervenção para prevenir danos permanentes ou prejuízos (ICH, 2022; WHO, 2002). Ademais, o VigiMed também organiza as prováveis RAM segundo o sistema-órgão-classe (SOC) recomendado pela *WHO- Adverse Reactions Terminology* (WHOART) (MOTA; VIGO; KUCHENBECKER, 2019).

5.4 Estratégia de busca

Os dados do estudo foram identificados por meio de busca de suspeita de RAM no VigiMed conforme os descritores correspondentes aos fármacos ou apresentações comerciais que invariavelmente compõem o “Kit COVID”, disponíveis na plataforma:

- Azitromicina: “Astro”, “Azi”, “Azicin”, “Azicin 500”, “Azitromax”, “Azitromicin”, “Azitromicina”, “Azitromicina diidratada”, “Azitromicina eurofarma”, “Azitromicina monoidratada”, “Azitromin”, “Azitromycine” e “Zitromax”;
- Cloroquina: “Cloroquina”;
- Hidroxicloroquina: “Hidroxicloroquina”, “Hidroxicloroquina sulfato”, “Hydroxychloroquine”; “Plaquinol”; “Reuquinol” e “Sulfato de Hidroxicloroquina”;
- Ivermectina: “Ivermectina”, “Ivermectine” e “Soolantra”.

5.5 Critérios de inclusão e exclusão

O estudo analisou as notificações de RAM suspeitas que atenderam aos critérios de inclusão: (a) devidamente notificadas no VigiMed (Anvisa-Brasil); (b) relacionadas aos medicamentos que invariavelmente compõem o “Kit COVID”: azitromicina, cloroquina, hidroxicloroquina e ivermectina; (c) cujo uso do fármaco foi o motivo da possível RAM, conforme definição da OMS; (d) que ocorreram no período de março de 2018 a fevereiro de 2022.

Os critérios de exclusão seguidos foram: (a) RAM suspeitas que estão relacionadas a qualquer outro medicamento não supracitado, mesmo que também tenha sido parte de algum “Kit COVID”; (b) outros tópicos de registro de reações adversas suspeitas que não se enquadram como RAM, por exemplo: omissão de dose, posologia inadequada, erro de dispensação, disponibilidade ou administração,

paciente cuja suspeita ou infecção confirmada não foi consequente ao uso de medicamento.

5.6 Variáveis estudadas

Foram avaliadas as variáveis correspondentes a:

- RAM - prevalência, principais drogas relacionadas, ano da notificação, tipo de efeito adverso por SOC e por TP (Termo Preferido), classificação de gravidade, além do desfecho informado pelo notificador;
- Pacientes - sexo e faixa etária;
- Notificador - Unidade da Federação (UF), tipo de entrada e profissão.

5.7 Análise estatística

Na etapa descritiva, as variáveis foram categorizadas e elaboradas por frequências relativas. Na etapa analítica, os dados foram submetidos à regressão logística, na qual as duas variáveis dependentes (MELO *et al.*, 2021) foram as notificações de suspeitas de RAM do “Kit COVID” antes (março de 2018 a fevereiro de 2020) e durante (março de 2020 a fevereiro de 2022) a pandemia de SARS-CoV-2 (Coronavírus 2 relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave) no Brasil; e as independentes foram:

- RAM: prevalência, principais drogas relacionadas, ano da notificação, tipo de efeito adverso por SOC e por TP, classificação de gravidade e seus critérios, além do desfecho informado pelo notificador;
- Pacientes: sexo e faixa etária;
- Notificadores: UF, tipo de entrada e profissão.

Dentre essas, para as variáveis qualitativas foram realizados os testes qui-quadrado de Pearson caso tamanhos amostrais grandes, e exato de Fisher caso pequenos. Ademais, para as variáveis quantitativas foram usados os testes “t” caso amostras com distribuição normal, e “u” – de Mann Whitney- caso amostras pequenas ou não homogêneas (MELO *et al.*, 2021; PORTO, 2022).

Adicionalmente, a análise de regressão logística foi realizada com objetivo de identificar a significância das associações. Logo, através da análise multivariável foram eliminadas as variáveis estatisticamente irrelevantes com o método *stepwise (backwards)* para que apenas aquelas com $p < 0,05$ - significância estatística - permaneçam (MELO *et al.*, 2021; PORTO, 2022).

É importante destacar que as medidas de associação (OR- *Odds Ratio*) foram ajustadas com estimativa de seus respectivos IC95% (Intervalo de Confiança de 95%) (MELO *et al.*, 2021; PORTO, 2022).

A tabulação dos dados foi realizada com auxílio do *Google Planilhas*. A análise estatística foi feita com o uso do *software* Jamovi, versão 2.3.28. E, a elaboração de tabelas e gráficos foi possível por meio do *Canva*, *Microsoft Power Bi* e Jamovi, versão 2.3.28.

5.8 Aspectos éticos

O estudo é dispensado de registro ou avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) ou pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) por se enquadrar em “II – pesquisa que utilize informações de acesso público, nos termos da Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011” consoante a Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) (BRASIL, 2016).

6 REFERENCIAL TEÓRICO

Os coronavírus (CoV) são um agrupamento de vírus com importância mundial para a saúde pública, visto que foram responsáveis por três graves infecções nas últimas duas décadas. Dentre essas, em 2002 e 2012, dois coronavírus altamente patogênicos derivados de uma origem zoonótica causaram, respectivamente, a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS). Ademais, em 2019, emergiu um novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2 (Coronavírus 2 relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave), patógeno responsável pela COVID-19 (HARRISON; LIN; WANG, 2020; HU *et al.*, 2021).

O SARS-CoV-2 é um vírus RNA (ácido ribonucleico), de fita única, que pertence ao grupo 2, Betacoronavirus. Compartilha 79% do genoma com o SARS-CoV (Coronavírus relacionada à SARS) e 50% com MERS-CoV (Coronavírus relacionada à MERS). Além disso, utiliza mecanismo de infecção, por meio da ACE2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2*) e, conseqüentemente sistema renina-angiotensina, similar a outros coronavírus patogênicos (HARRISON; LIN; WANG, 2020; LAMERS; HAAGMANS, 2022; MANTA *et al.*, 2022).

O SARS-CoV-2 modificou-se paulatinamente através do surgimento de diversas variantes. Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2023b), elas podem ser classificadas em VUM (*Variants Under Monitoring*), VOI (*Variants Of Interest*) e VOC (*Variants Of Concern*), na medida em que há alteração da velocidade de propagação, associação com diferentes níveis de severidade da doença e desempenho vacinal, avanço dos métodos diagnósticos e terapêuticos, ou relação com medidas sociais e de saúde pública. Até março de 2023, cinco variantes do SARS-CoV-2 haviam sido classificadas como VOC: Alpha, Beta, Gamma, Delta e Ômicron. Contudo, consoante declaração emitida pela OMS, houve consenso do Grupo Técnico sobre Evolução do Vírus SARS-CoV-2 (*Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution*; TAG-VE) que a variante Ômicron é a mais divergente já percebida dentre as outras quatro, ademais, suas subvariantes correspondem a 98% dos sequenciamentos de RNA

desde fevereiro de 2022. Desse modo, as definições de VUM, VOI e VOC foram revistas a fim de também abarcar as subvariantes da Ômicron, que são mais clinicamente significativas no momento (WHO, 2023c).

Há diversos padrões de transmissão da COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*), seja diretamente por aerossóis ($\leq 5 \mu\text{m}$) e gotículas ($> 5 \mu\text{m}$) por meio da tosse ou espirro cujo alcance é até de 2 metros, seja por objetos contaminados (HARRISON; LIN; WANG, 2020; HU *et al.*, 2021; MAIA *et al.*, 2022). Apesar dos sinais e sintomas mais comuns da COVID-19 serem febre, tosse e fraqueza (LUO *et al.*, 2022), também frequentes na SARS e MERS, ela é marcada por extensa diversidade sintomatológica (CUCINOTTA; VANELLI, 2020; HARRISON; LIN; WANG, 2020; HU *et al.*, 2021; LUO *et al.*, 2022). Segundo mapeamento de evidências com análise de 102 revisões sistemáticas (LUO *et al.*, 2022), 74 manifestações clínicas distintas dessa enfermidade foram registradas na literatura. Dentre as mais características de cada sistema há:

- Respiratório: tosse, odinofagia, dispneia e expectoração;
- Neurológico: febre, fadiga, dor de cabeça e dor muscular;
- Trato gastrointestinal: diarreia, náusea e vômitos;
- Dermatológico: *rash* cutâneo;
- Ocular: conjuntivite.

Tal diversidade clínica pode ser agrupada de acordo com a gravidade. A sintomatologia mais branda pode ser exemplificada por febre, fadiga, tosse seca, pneumonia, além de opacidade em vidro fosco, conforme exame de imagem. Progressivamente, o quadro clínico severo é representado por dispneia e está relacionado aos pacientes com comorbidades, faixa etária acima de 60 anos e necessidade de internação em UTI (Unidade de Terapia Intensiva). Por fim, a doença crítica é tipificada por Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), lesão cardíaca aguda e falência múltipla dos órgãos (HU *et al.*, 2021).

Ainda, de acordo com o mapeamento de evidências realizado por Luo *et al.*, em 2022, os pacientes assintomáticos ocupam uma proporção significativa do número de casos, cerca de 30,8%. E, representam um importante veículo de propagação da COVID-19, afinal podem transmitir o vírus por até mais de 14 dias.

Perante as manifestações clínicas inespecíficas da COVID-19, o seu diagnóstico acurado depende também de testes laboratoriais e achados de imagem. O método padrão-ouro é o RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) que se enquadra em NAAT (*Nucleic Acid Amplification Tests*). Outrossim, também há os testes serológicos, como ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), de imagem, exemplificada por Tomografia Computadorizada (TC), além de biosensor (MAIA *et al.*, 2022).

Nessa perspectiva, o primeiro caso de COVID-19 foi registrado em 8 de dezembro de 2019 em Wuhan, China. Diversas unidades de serviço de saúde na província chinesa de Hubei reportaram ocorrências de pneumonia atípica de origem desconhecida, inicialmente relacionadas ao mercado de frutos do mar da cidade. Posteriormente, em 31 de dezembro do mesmo ano, a comissão municipal de saúde da cidade notificou a OMS sobre os 27 casos do surto (HU *et al.*, 2021). Nesse cenário, o isolamento e identificação do novo agente etiológico em amostras do trato respiratório inferior só foi possível em 7 de janeiro de 2020 (CUCINOTTA; VANELLI, 2020; HU *et al.*, 2021).

O alto poder de transmissibilidade, que superou a SARS e MERS em número de pessoas infectadas e alcance espacial de áreas epidêmicas, aliado à quantidade de viagens internacionais possibilitou a alta propagação de COVID-19. Desse modo, em 30 de janeiro de 2020, a OMS reclassificou o surto como Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). Outrossim, em 11 de fevereiro de 2020, o *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) nomeou o novo coronavírus de SARS-CoV-2, e a OMS intitulou a nova doença de COVID-19. De forma global, em 11 de março de 2020, houve 118.465 casos confirmados e 4.295 falecimentos devido à enfermidade. Diante disso, a classificação da COVID-19 foi elevada para pandemia pela OMS. Cinco meses após, 216 países e regiões dos 6 continentes registraram mais de 20 milhões de casos e mais de 733 mil mortes (CUCINOTTA; VANELLI, 2020; HU *et al.*, 2021). Até 11 de fevereiro de 2024, houve 774.631.444 de casos confirmados de COVID-19 em todo o mundo, que inclui 7.031.216 mortes (WHO, 2023d). Em geral, a porcentagem total de mortalidade devido à patologia em questão é em torno de 1%; e, 3 a 20% caso o paciente necessite de hospitalização (LAMERS; HAAGMANS, 2022).

No entanto, o avanço da quantidade de casos e mortes não foi homogêneo, visto que atingiu principalmente minorias sociais. Consequentemente, a COVID-19 foi definida como sindemia, pois há interações sociais e biológicas entre condições que aumentam a suscetibilidade de causar dano ou piorar o prognóstico de algumas populações (HORTON, 2020).

O avanço global da sindemia instigou o surgimento de esforços conjuntos em pesquisas para prevenção e tratamentos potenciais, que incluem novas drogas e as já existentes (FURLAN; CARAMELLI, 2021). O uso *off-label*, não autorizado por agência reguladora, tornou-se inicialmente necessário ora porque os trâmites para a aprovação avançavam mais lentamente do que as evidências de potenciais benefícios, ora porque havia escassez de ensaios clínicos em certos grupos, o que impede a indicação segura e eficaz (SANTOS-PINTO; MIRANDA; OSÓRIO-DE-CASTRO, 2021).

Também houve a necessidade de combater a insurgente infodemia, como declarada pela OMS (WHO, 2020). O termo é conceituado como excesso de informações compartilhadas, que não são homogeneamente acuradas, em resposta às situações agudas. Dentre as consequências há desinformação, manipulação e dificuldade em estabelecer a veracidade de informações (THE LANCET INFECTIOUS DISEASES, 2020; MELO *et al.*, 2021).

Diante disso, o uso *off-label*, inicialmente justificável, associado à infodemia resultaram em ampla divulgação de diversas formas de tratamento, apesar de não compatíveis com a MBE (FURLAN; CARAMELLI, 2021; SANTOS-PINTO; MIRANDA; OSÓRIO-DE-CASTRO, 2021). Nessa perspectiva, consoante pesquisa realizada por MACHADO *et al.*, em 2020, que utilizaram análise hipergeométrica e qualitativa, o Brasil foi destaque em desconhecimento de medicamentos, durante a pandemia de COVID-19.

Dentre as drogas mais consumidas durante o período pandêmico como justificativa para prevenção ou tratamento contra tal enfermidade há o “Kit COVID”. Inicialmente foi proposto por “Médicos pela Vida”, uma organização criada para disseminar o uso de “tratamento precoce” de COVID-19, e, posteriormente, foi apoiado pelo então presidente do Brasil (FURLAN; CARAMELLI, 2021). Apesar de

não haver homogeneidade em sua definição, o “Kit COVID” é invariavelmente composto por hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina e azitromicina (MACHADO *et al.*, 2020; FURLAN; CARAMELLI, 2021; MELO *et al.*, 2021; SANTOS-PINTO; MIRANDA; OSÓRIO-DE-CASTRO, 2021; HENTSCHE-LOPES *et al.*, 2022; MARTINEZ; ZUCOLOTO; ARAGON, 2022). Consoante o “Médicos pela Vida”, o tratamento de pacientes precocemente com essas drogas poderia prevenir o agravamento da doença, além de evitar hospitalização, intubação e morte (FURLAN; CARAMELLI, 2021).

A iniciativa de apoio ao “Kit COVID” e à premissa do “tratamento precoce” foi realizada pelo CFM em abril de 2020, através da defesa da “autonomia médica”. Ademais, protocolos do MS foram lançados a partir de maio de 2020 com o mesmo objetivo. Em sequência, o Governo Federal também iniciou a disponibilização dessas drogas nas farmácias conveniadas do Programa de Farmácia Popular do Brasil (FURLAN; CARAMELLI, 2021; MELO *et al.*, 2021; SANTOS-PINTO; MIRANDA; OSÓRIO-DE-CASTRO, 2021).

A intercessão pelo uso de tais drogas não foi limitada ao então governante do Brasil, mas também reuniu outros neoliberais como o presidente em exercício dos Estados Unidos da América (EUA) em 2020 (FURLAN; CARAMELLI, 2021; SANTOS-PINTO; MIRANDA; OSÓRIO-DE-CASTRO, 2021). As alianças entre essas lideranças permitiram, em maio de 2020, uma doação advinda dos EUA de 2 milhões de doses de hidroxicloroquina, recebida pelo Exército brasileiro, que também transformou-se em um gigante produtor de cloroquina durante a pandemia (SANTOS-PINTO; MIRANDA; OSÓRIO-DE-CASTRO, 2021).

Além da doação internacional e do aumento nacional da produção pública dos medicamentos do “Kit COVID” propiciada por meio do SUS (Sistema Único de Saúde), também houve avanço de suas vendas no setor privado, principalmente em 2020, em comparação a 2019 (MELO *et al.*, 2021; SANTOS-PINTO; MIRANDA; OSÓRIO-DE-CASTRO, 2021; HENTSCHE-LOPES *et al.*, 2022; PAHO, 2022).

Dentre as drogas que compõem o “Kit COVID” há a ivermectina. Ela é usada para tratamento e controle de doenças parasitárias, cujo consumo durante o período antes da pandemia (março de 2019 a fevereiro de 2020) foi de 1,22 gramas

e obteve o total de 44 milhões de vendas em 2019. Contudo, comparativamente com o primeiro ano da pandemia (março de 2020 a fevereiro de 2021), seu uso aumentou exorbitantemente para 150.444,65 gramas (em 12.291.129,32%), e resultou em 409 milhões de vendas em 2020 (incremento de 829% em relação ao ano anterior) (MELO *et al.*, 2021; HENTSCHKE-LOPES *et al.*, 2022; MARTINEZ; ZUCOLOTO; ARAGON, 2022).

Em paralelo, a (hidroxi)cloroquina é indicada para prevenir e tratar malária, além de ter efetividade contra algumas doenças inflamatórias, tais quais artrite reumatoide e lúpus eritematoso. Previamente à pandemia, em 2019, a mesma só era consumida no Norte e Sudeste do país, com venda total de 72 gramas, que gerou lucro de 55 milhões de reais. No entanto, entre março de 2020 e fevereiro de 2021, foi utilizado em todas as regiões do país, e totalizou consumo de aproximadamente 7,8 toneladas, que repercutiu em aumento da receita para 91,6 milhões de reais em 2020 (SANTOS-PINTO; MIRANDA; OSÓRIO-DE-CASTRO, 2021; HENTSCHKE-LOPES *et al.*, 2022; MARTINEZ; ZUCOLOTO; ARAGON, 2022).

Por sua vez, a azitromicina é um antibiótico macrolídeo de amplo espectro usado no tratamento e prevenção de certas infecções bacterianas, como Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC), otite média aguda e faringite. As vendas dessa droga em 2019 somaram 12 milhões, cerca de 2 toneladas entre março de 2019 a fevereiro de 2020. Entretanto, de modo comparativo, evoluiu para 16 milhões em 2020 e em torno de 3,5 toneladas entre março de 2020 e fevereiro de 2021 (SANTOS-PINTO; MIRANDA; OSÓRIO-DE-CASTRO, 2021; HENTSCHKE-LOPES *et al.*, 2022; MARTINEZ; ZUCOLOTO; ARAGON, 2022; SANDMAN; IQBAL, 2022).

É importante enfatizar que o “Kit COVID” foi promovido e prescrito no Brasil através da premissa de “autonomia médica”, ideologia política, experiências e opiniões pessoais, evidências questionáveis, estudos clínicos de baixa qualidade metodológica, estudos *in vitro* com dosagens que excedem os limites seguros em humanos e revisões sistemáticas com metanálises não confiáveis (FURLAN; CARAMELLI, 2021).

Não obstante, desde 2020, *guidelines*, consensos, diretrizes e recomendações internacionais e nacionais destacam a inexistência de comprovação científica relacionada a eficácia ou efetividade clínica, além da segurança duvidosa para prevenir ou tratar a COVID-19, tais quais os promovidos por *Pan American Health Organization (PAHO)*, *National Institutes of Health (NIH-EUA)* e *Infectious Diseases Society of America (IDSA-EUA)*, Conselho Nacional de Saúde (CNS), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2020; FALAVIGNA *et al.*, 2020; CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2021; PAHO, 2022; BHIMRAJ *et al.*, 2023; NIH, 2024).

À medida em que os consumos de azitromicina, ivermectina, hidroxicloroquina e cloroquina aumentaram exorbitantemente durante a pandemia de COVID-19, é esperado que a incidência de automedicação, resistência bacteriana e Reações Adversas a Medicamentos (RAM) também cresçam (MELO *et al.*, 2021).

Nessa perspectiva, Orjuela-Rodríguez e colaboradores (2022) analisaram as RAM suspeitas entre 1 de março e 31 de agosto de 2020 das 13 principais drogas utilizadas sob justificativa de prevenir ou combater a COVID-19 em 5 países da América Latina e, concluíram que azitromicina, ivermectina e hidroxicloroquina acumularam maior número de notificações de RAM. Dentre as reações adversas, a mais comum (15%) foi diarreia; as mais graves somaram 11,9%, sobretudo prolongamento do intervalo QT¹, aumento de enzimas hepáticas e bradicardia. Já nos EUA, entre 1 de janeiro e 30 de junho de 2020, as RAM relacionadas à hidroxicloroquina e à azitromicina durante a pandemia também aumentaram consideravelmente, principalmente hepatite e prolongamento do segmento QT (DAUNER; DAUNER, 2021).

Em panorama brasileiro, segundo pesquisa comparativa que utilizou os relatórios de segurança de casos individuais (*Individual Case Safety Reports* -

¹ O intervalo QT é a medida eletrocardiográfica da duração do início do complexo QRS até o final da onda T. Caso prolongado, há maior risco de arritmias ventriculares polimórficas e *torsades de pointes*. A medida desse intervalo deve ser corrigida pela frequência cardíaca (QTc) e, em adultos, é normal se ≤ 440 ms em homens e ≤ 460 ms em mulheres (WU, 2020).

ICSR) de suspeitas de RAM entre os medicamentos prescritos sob justificativa de COVID-19 em 2020, destacaram-se alterações cardíacas (38,8%), tal qual o prolongamento de QT; gastrointestinais (14,4%), principalmente diarreia; do tecido cutâneo e subcutâneo (12,2%), como o prurido; hepatobiliares (8,9%) especialmente aumento das transaminases. Dentre as drogas estudadas, somente hidroxicloroquina e cloroquina estiveram estatisticamente relacionadas a RAM grave. Em geral, 1,6 RAM foram registradas por paciente, frequentemente associadas aos remédios incluídos no “Kit COVID” (MELO *et al.*, 2021).

Adicionalmente, segundo outro estudo realizado no Brasil que compara as vendas do “Kit COVID” e suspeitas de RAM notificadas no VigiMed entre os mesmos períodos, o aumento da dispensação desse grupo de remédios durante a pandemia foi associada ao crescimento das notificações de RAM (HENTSCHE-LOPES *et al.*, 2022).

As RAM relacionadas ao uso desses medicamentos contribuem para o aumento da morbimortalidade, tempo de internação prolongado dos pacientes, diminuição da disponibilidade de leitos hospitalares, aumento dos gastos para o paciente, sobrecarga financeira do sistema de saúde, além de promover a carência de remédios para os quadros clínicos em que realmente são efetivos, e assim, a redução da qualidade de vida global. Conseqüentemente, são caracterizadas como problema de saúde pública (FURLAN; CARAMELLI, 2021; MELO *et al.*, 2021).

7 RESULTADOS

Após aplicação dos critérios estabelecidos, foram identificadas 426 notificações de suspeitas de reações adversas estritamente relacionadas aos medicamentos que invariavelmente compõem o “Kit COVID” (hidroxicloroquina e/ou cloroquina e/ou azitromicina e/ou ivermectina) entre março de 2018 e fevereiro de 2022. A maioria ocorreu durante a pandemia, ou seja, entre março de 2020 e fevereiro de 2022 (93,19%, n=397). Além disso, dentre os 48 meses analisados, aqueles que concentraram a maior parte do total de notificações (59,15%; n=252) corresponderam ao início da pandemia: abril (20,18%, n=86), maio (15,72%; n=67), junho (13,3%; n=57) e julho (9,85%; n=42) de 2020.

Anteriormente à pandemia, a azitromicina era o medicamento mais associado às notificações de reações adversas suspeitas (75,9%, n=22). Contudo, durante a pandemia, a hidroxicloroquina ocupou tal posição (52,9%, n=210). Ademais, foi perceptível a ausência de notificações de RAM relacionadas ao uso de somente “ivermectina”, ou “azitromicina e cloroquina”, ou “azitromicina e hidroxicloroquina” ou “azitromicina e ivermectina” no período anterior à pandemia. Em contraste, durante pandemia de COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) foram registradas 65 RAM (Reações Adversas a Medicamentos) suspeitas relacionadas às drogas em questão (16,4%). Desse modo, pode-se constatar uma associação estatisticamente significativa entre o padrão de medicamentos relacionadas às RAM suspeitas e período temporal ($p < 0,001$).

7.1 Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID”

7.1.1 Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID” e classificação por SOC

Entre março de 2018 e fevereiro de 2020, os principais sistemas acometidos por RAM nos pacientes, conforme a classificação SOC (Sistema Órgãos-Classe), foram: doenças do tecido cutâneo e subcutâneo (34,4%) e doenças gastrointestinais (20,6%); e, as notificações que incluíram mais de uma RAM corresponderam a 27,85%. Já entre março de 2020 e fevereiro de 2022 as doenças cardíacas (41,8%) foram as mais prevalentes, seguidas por doenças gastrointestinais (12,5%) e doenças do tecido cutâneo e subcutâneo (8,5%); e, as notificações que compreenderam mais de uma RAM foram equivalentes a 21,66% (Tabela 1).

Contudo, dentre essas sete classificações dos dados de RAM suspeitas notificadas, somente duas apresentaram associação temporal significativa: RAM de doenças cardíacas e de doenças do tecido cutâneo e subcutâneo - ambas com $p < 0,001$.

Tabela 1

Características das notificações de RAM suspeitas relacionadas ao "Kit COVID" classificadas por principais SOC, ao comparar o período entre março de 2018 a fevereiro de 2020 e março de 2020 a fevereiro de 2022.

Principais SOC e TP envolvidos	Pré-pandemia	Pandemia	Total
Doenças cardíacas e investigações de alterações cardíacas (n = 167)	1	143	144
Prolongamento do Intervalo QT	0	6	6
Arritmia	0	17	17
Outros distúrbios cardíacos			
Doenças gastrointestinais (n = 56)			
Diarreia	0	29	29
Náusea e/ou vômito	2	18	20
Outros distúrbios gastrointestinais	4	3	7
Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos (n=44)			
Erupção cutânea	6	25	31
Prurido	3	7	10
Outros distúrbios da pele	1	2	3
Doenças hepatobiliares (n=18)			
Transaminases elevadas	1	17	18
Outros distúrbios hepáticos	-	-	-
Doenças dos sistemas hematológico e linfático (n=17)			
Anemia	0	7	7
Trombocitopenia	0	5	5
Outros distúrbios hematológicos	1	4	5
Outros SOC	2	28	30
> 1 reação adversa	8	86	94
Total	29	397	426

Fonte: confecção própria.

Ademais, também é possível avaliar separadamente as principais reações adversas de cada SOC. É importante enfatizar que nessa análise também foram incluídos os dados de notificações com mais de uma RAM.

Por exemplo, descrito no SOC de doenças cardíacas, o prolongamento do intervalo QT foi a RAM mais notificada em geral ao considerar os dois cortes temporais (n=159). Contudo, esteve presente somente em 3,4% das notificações anteriores à pandemia, com crescimento vertiginoso para 39,8% durante a pandemia (p<0,001).

Apesar disso, ao analisar a erupção cutânea, classificada no SOC de doenças do tecido cutâneo e subcutâneo, foi perceptível que apresentou associação temporal, com tendência ao decréscimo durante a pandemia, visto que correspondeu a 10,1%, em comparação ao pré-pandemia (27,6%) (p<0,004).

Incluída no SOC de doenças hepatobiliares, a elevação de transaminases foi a única RAM descrita. Foi percebida em 3,4% (n=1) das notificações no período anterior a pandemia e, apesar do crescimento absoluto (4,2%; n=17), não apresentou alteração significativa relativa entre os períodos (p = 0,709).

A diarreia destacou-se no grupamento de doenças gastrointestinais, e esteve presente em 10,3% das notificações durante março de 2018 e fevereiro de 2020; e, 11,3% durante março de 2020 e fevereiro de 2022. Desse modo, não foi percebida associação entre os dois períodos (p=1,000).

O mesmo valor de p foi encontrado ao analisar as notificações de anemia, classificada em doenças dos sistemas hematológico e linfático. Afinal, apesar de ter sido relatado crescimento absoluto de notificações ao comparar antes (0%; n=0) e durante a pandemia (2,3%; n=9), relativamente não apresentou diferença significativa.

7.1.2 Reações Adversas a Medicamentos e gravidade

No total, anteriormente à pandemia, 10 reações adversas suspeitas foram reportadas como graves (55,6%), já, durante a pandemia, 157 RAM foram classificadas como graves (50,8%). Conseqüentemente, não foi identificada

associação estatística entre a gravidade e os períodos pré-pandêmico e pandêmico ($p=0,696$) (Tabela 2).

Tabela 2

Distribuição das notificações de RAM suspeitas associadas ao “Kit COVID” por gravidade e desfecho, ao comparar os períodos entre março de 2018 a fevereiro de 2020 e março de 2020 a fevereiro de 2022.

Variáveis	Pré-pandemia	Pandemia	Total
Gravidade das reações adversas			
Grave	10 55,6%	157 50,8%	166 51,1%
Não grave	8 44,4%	151 49,2%	159 48,9%
Total	18 100,0%	307 100,0%	325 100,0%
Desfecho das reações adversas			
Em recuperação / Resolvendo / Em andamento	6 22,2%	64 18,6%	70 18,9%
Recuperado/ Resolvido	21 77,8%	243 70,6%	264 71,2%
Resolvido com sequelas	0 0,0%	4 1,2%	4 1,1%
Não Resolvido	0 0,0%	21 6,1%	21 5,7%
Fatal / Óbito	0 0,0%	12 3,5%	12 3,2%
Total	27 100,0%	344 100,0%	371 100,0%

Fonte: confecção própria.

7.1.3 Reações Adversas a Medicamentos e desfecho

Em relação ao desfecho, no período pré-pandemia, nenhum paciente havia evoluído a óbito devido à(s) RAM no momento da notificação (n=0,0%), contudo, durante a pandemia, 12 pacientes faleceram em decorrência à(s) RAM (n=12; 3,5%). Entretanto, seja anterior a pandemia (n=21; 77,8%), seja durante a pandemia (n=243; 70,6%), a maioria absoluta das RAM notificadas foram classificadas em “Recuperado/Resolvido”. Ao analisar estatisticamente, não foi identificada associação entre tipo de desfecho da RAM e período temporal ($p = 0,516$), demonstrada na Tabela 2.

7.2 Pacientes acometidos por Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID”

A maioria absoluta das RAM notificadas anteriormente à pandemia corresponderam a pacientes do sexo feminino (n=23; 82,1%). Durante a pandemia o sexo masculino esteve ligeiramente mais relacionado as RAM (n=207; 52,7%). Tal mudança de padrão foi analisada com significância estatística ($p < 0,001$).

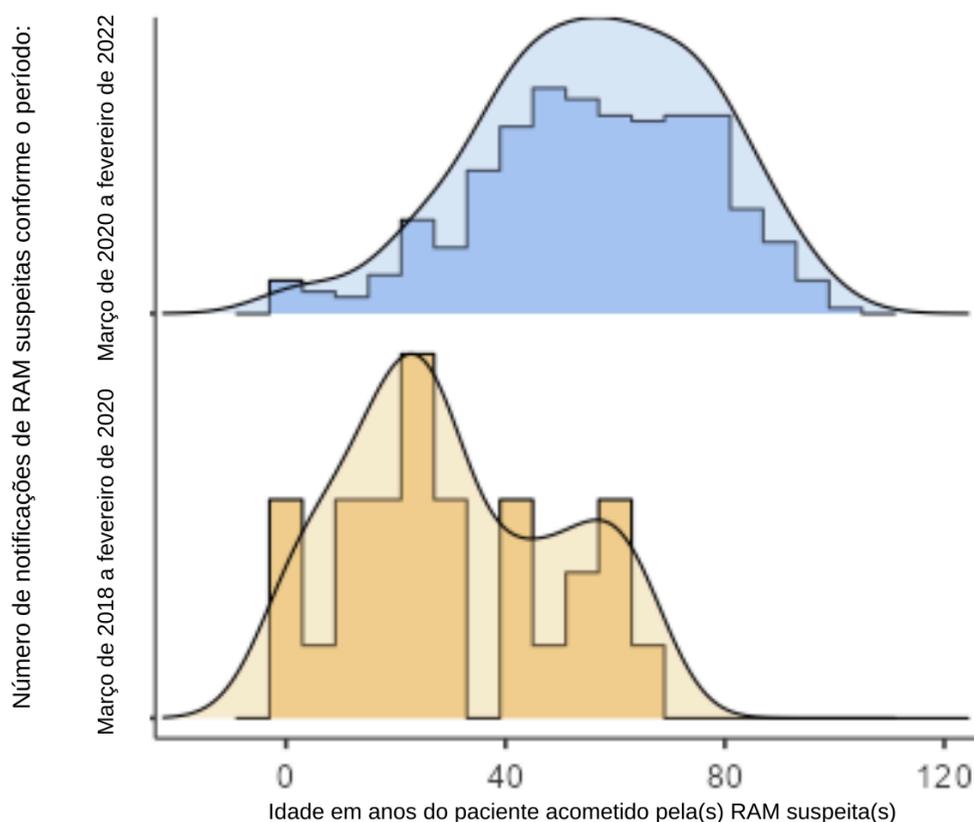
No período pré-pandemia, a média da idade dos pacientes acometidos por RAM correspondeu a 30,3 anos, o paciente mais jovem ainda não havia completado 1 ano, já o mais idoso tinha 72 anos. Em relação à pandemia, houve aumento da média da idade dos pacientes para 56,3 anos, o mais jovem também não havia completado 1 ano, e o mais idoso tinha 102 anos. A tendência para acometimento de faixa etária mais avançada na pandemia teve significância estatística importante ($p < 0,001$), conforme Gráfico 1.

7.3 Notificador das Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID”

Sobre o tipo de entrada no VigiMed, os pacientes e profissionais de saúde corresponderam ao grupo que mais notificou as RAM antes da pandemia (n=15; 51,7%); já durante a pandemia, os serviços de saúde foram os principais notificadores (n=300; 75,6%). Nos dois períodos, as empresas farmacêuticas permaneceram como a classe que menos registrou RAM. A associação entre tipo de entrada e intervalo temporal apresentou importância estatística ($p = 0,002$).

Gráfico 1

Distribuição das notificações de RAM suspeitas registradas no VigiMed associadas ao “Kit COVID” por idade (em anos) do paciente acometido ao comparar os períodos entre março de 2018 a fevereiro de 2020 e março de 2020 a fevereiro de 2022.



Fonte: confecção própria.

Independente do período, farmacêutico foi a principal profissão que notificou as RAM, visto que correspondeu a 65,5% dos notificadores antes da pandemia e 72,3% durante a pandemia. Ademais, advogado e médico permaneceram como os profissionais que menos notificaram as RAM. Assim, estatisticamente não foi percebida mudança de padrão entre o tipo de profissão e notificação de RAM ($p = 0,799$), descrito na Tabela 3.

Antes da pandemia, as principais UFs do notificador foram: São Paulo (23,1%), Rio de Janeiro (23,1%) e Distrito Federal (15,4%), seguidos por Ceará, Minas Gerais, Rio Grande do Sul e Maranhão (7,7% cada). Já durante a pandemia, foram: São Paulo (53,5%), Rio de Janeiro (8,7%), Ceará (7,7%), Rio Grande do Sul

(5%), Pernambuco (5%), Minas Gerais (4,7%) e Distrito Federal (2,7%). Apesar de

Tabela 3

Distribuição das notificações de RAM suspeitas associadas ao “Kit COVID” por tipo de entrada no VigiMed e profissão do notificador, ao comparar os períodos entre março de 2018 a fevereiro de 2020 e março de 2020 a fevereiro de 2022.

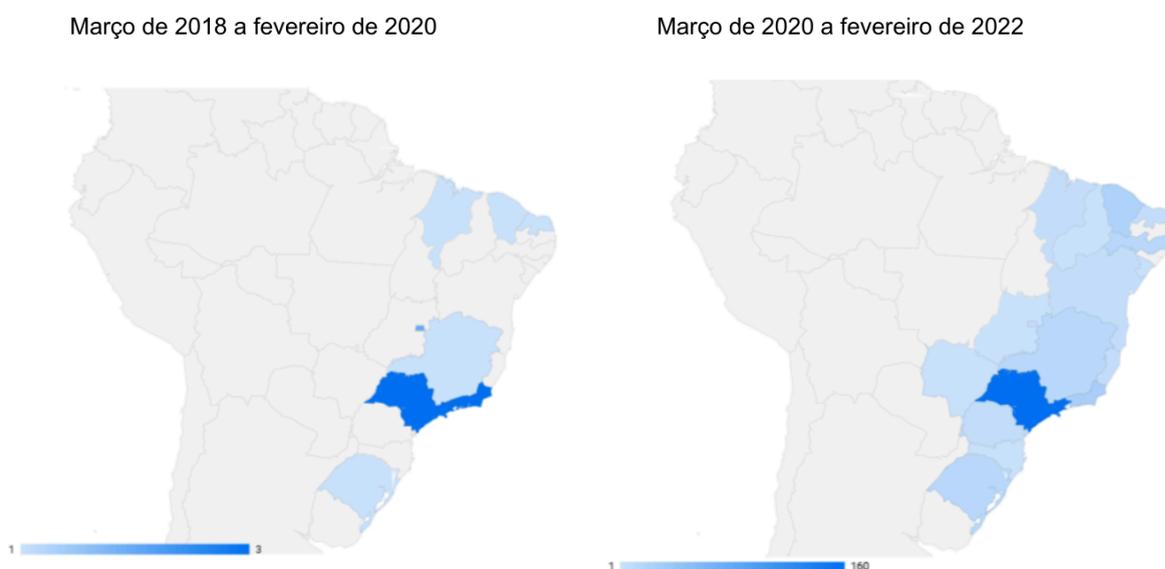
Variáveis	Pré-pandemia	Pandemia	Total
Tipo de Entrada no VigiMed			
Empresas Farmacêuticas	0 0,0%	14 3,5%	14 3,3%
Pacientes e Profissionais de Saúde	15 51,7%	83 20,9%	98 23,0%
Serviços de Saúde	14 48,3%	300 75,6%	314 73,7%
Total	29 100,0%	397 100,0%	426 100,0%
Profissão do notificador			
Advogado	0 0,0%	1 0,3%	1 0,2%
Consumidor ou outro profissional da saúde	5 17,2%	42 10,6%	47 11,0%
Farmacêutico	19 65,5%	287 72,3%	306 71,8%
Médico	0 0,0%	4 1,0%	4 0,9%
Outro profissional de saúde	5 17,2%	63 15,9%	68 16,0%
Total	29 100,0%	397 100,0%	426 100,0%

Fonte: confecção própria.

notificadores de outras Unidades Federativas terem reportado RAM pela primeira vez durante a pandemia, a análise estatística não revelou associação entre UF e período da notificação ($p= 0,310$), conforme Gráfico 2. Ademais, entre março de 2018 e fevereiro de 2022, dez UF brasileiras, principalmente nas regiões norte e nordeste, não registraram nenhuma notificação de suspeita de RAM.

Gráfico 2

Distribuição geográfica de notificações de RAM suspeitas registradas no VigiMed associadas ao “Kit COVID” consoante a Unidade Federativa ao comparar os períodos entre março de 2018 a fevereiro de 2020 e março de 2020 a fevereiro de 2022.



Fonte: confecção própria.

8 DISCUSSÃO

8.1 Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID”

Através do estudo, foram identificadas 426 notificações de Reações Adversas a Medicamentos suspeitas relacionadas ao “Kit COVID” entre março de 2018 e fevereiro de 2022, e a maioria absoluta ocorreu durante a pandemia (93,19%, n=397). Tal associação foi identificada também por Dauner e Dauner (2020), Perez *et al.* (2021), Fallani *et al.* (2022), Hentschke-Lopes *et al.* (2022) e Lory *et al.* (2022). Dentre esses, Perez *et al.* (2021) concluíram que, globalmente, o número de notificações de RAM relacionadas com cloroquina e hidroxicloroquina mais do que dobrou em 2020 ao comparar com os mesmos meses de 2019 e 2018.

Outrossim, dentre todo o período analisado, o mês com mais notificações das RAM suspeitas no Brasil foi março de 2020, quando houve a classificação da COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (CUCINOTTA; VANELLI, 2020; HU *et al.*, 2021). De forma similar, Dörks *et al.* (2021), perceberam, em seu estudo baseado no sistema de farmacovigilância dos EUA e Canadá, que os dois dias com maior número de notificações entre novembro de 2019 e julho de 2020 foram durante a pandemia, um deles em março de 2020.

Dentre os medicamentos que compõem o “Kit COVID”, a azitromicina era a mais relacionada às RAM suspeitas antes da pandemia (75,9%), contudo durante a pandemia a hidroxicloroquina tornou-se a mais importante (52,9%). Tais achados estatisticamente significativos foram similares aos encontrados por Hentschke-Lopes *et al.* (2022) no Brasil. Melo e colaboradores (2021), ao analisarem as RAM brasileiras em pacientes que testaram positivo para SARS-CoV-2 (Coronavírus 2 relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave) entre 1 de março de 2020 e 15 de agosto 2020, identificaram que os principais medicamentos com suspeição de causar tais efeitos adversos eram hidroxicloroquina (59,5%), azitromicina (9,8%) e cloroquina (5,2%).

Dentre os motivos possíveis para explicar o aumento de RAM relacionadas ao “Kit COVID” durante a pandemia, há o aumento vertiginoso das suas vendas. Por exemplo, Hentschke-Lopes *et al.* (2022) ao compararem as vendas de azitromicina, hidroxicloroquina e ivermectina com os casos notificados de suspeitas de RAM,

constatarem que o uso crescente e indiscriminado de tais medicamentos estava correlacionado com o crescimento de RAM no Brasil. Por sua vez, Dauner e Dauner (2020) identificaram aumento significativo das RAM causadas por (hidroxi)cloroquina e azitromicina, assim como na prescrição desses fármacos no período de declaração de emergência da pandemia de SARS-CoV-2. Ademais, perceberam que diante do aumento do uso desses fármacos, metade das RAM notificadas não estavam listadas na bula, assim eram manifestações potencialmente novas (DAUNER; DAUNER, 2020).

Outro fator que possivelmente contribuiu para o crescimento do número de notificações de RAM relacionadas ao “Kit COVID” durante a pandemia foi a hospitalização prolongada (ALSHEHAIL *et al.*, 2022). Afinal, pacientes com COVID-19 permaneceram internados por um tempo maior do que o usual (MARINS *et al.*, 2021). E, maior duração de internação hospitalar foi associada com prescrição desnecessária de drogas e exposição por maior tempo aos medicamentos; conseqüentemente predisposição a maior ocorrência de reações adversas (ALSHEHAIL *et al.*, 2022).

O crescimento de interações medicamentosas causadas pelo uso excessivo de diversos medicamentos é descrito também como provável explicação para o aumento de RAM associadas ao “Kit COVID” na pandemia. Lory e colaboradores (2022), revelaram, em pesquisa desenvolvida na França, que, anteriormente à pandemia de COVID-19, somente 0,3% das RAM foram atribuídas às interações medicamentosas, enquanto durante a pandemia, 24%. Do mesmo modo, outros estudos também comprovaram a alta prevalência de polifarmácia durante a pandemia e a associação com a expansão das RAM nesse intervalo (GIL-DEL-VALLE *et al.*, 2020; FALLANI *et al.*, 2022). Cabe destacar que, um dos critérios de exclusão do estudo é o uso de outros medicamentos conjuntamente com o “Kit COVID”, a fim de diminuir o viés de reações adversas relacionadas a outros medicamentos. Contudo, a presença de notificação exclusivamente para azitromicina e/ou (hidroxi)cloroquina e/ou cloroquina, não isenta que o paciente em questão não tenha utilizado outros fármacos não registrados na notificação. Por isso, as interações medicamentosas permanecem como um fator fundamental que pode auxiliar na análise dos resultados encontrados.

Além disso, o crescimento vertiginoso de RAM relacionadas ao “Kit COVID” durante a pandemia pode ser justificado pela prescrição de tais drogas em altas dosagens. Afinal, evidências demonstram que a superdosagem dos medicamentos contribui consideravelmente para aumentar a frequência e a gravidade dos efeitos adversos (DE BARROS *et al.*, 2020; FALLANI *et al.*, 2022). No Brasil, segundo Hentschke-Lopes e colaboradores (2022) as posologias das drogas do “Kit COVID” caso prescritas conforme suas indicações seriam: 1.500 mg por três dias para azitromicina, 1.600 mg de dose máxima inicial seguida por doses diárias de 400 mg para hidroxicloroquina; e, dose única diária máxima de 200 mcg/kg para ivermectina. Durante a pandemia de COVID-19, alguns documentos municipais ou de empresas privadas em saúde sugeriram 500 mg de azitromicina por cinco dias ou até dez dias caso persistência dos sintomas, com uso simultâneo de 800 mg de hidroxicloroquina no primeiro dia e 400 mg/dia por até dez dias; e, doses diárias de 6 mg por quatro dias seguido por 250 mcg/kg/dia de ivermectina. Além disso, é importante destacar que, no país, a prescrição de tais fármacos em altas doses foi diretamente incentivada pela “autonomia médica” justificada pelo CFM (FURLAN; CARAMELLI, 2021).

Para além da prescrição médica, a automedicação também destacou-se como prática comum durante a pandemia. Segundo revisão sistemática realizada em 2021, a prevalência de automedicação sob a justificativa de prevenção e manejo da COVID-19 foi 33,9% em pacientes hospitalizados com COVID-19 e < 4-88% na população em geral. Dentre as possíveis explicações para tais achados há atrasos no atendimento hospitalar, distância do centro de saúde e proximidade da farmácia (QUINCHO-LOPEZ *et al.*, 2021). Nessa perspectiva, diversos estudos sugerem que a pandemia de COVID-19 aumentou a notificação de RAM associadas à automedicação (BARACALDO-SANTAMARÍA; PABÓN-LONDOÑO; ROJAS-RODRIGUEZ, 2021; QUINCHO-LOPEZ *et al.*, 2021; QUISPE-CAÑARI *et al.*, 2021). E, dentre as drogas não prescritas e utilizadas sem orientação de profissionais de saúde, a azitromicina e a hidroxicloroquina foram ressaltadas (QUISPE-CAÑARI *et al.*, 2021).

Além do supracitado, comorbidades, como doenças cardiovasculares e doença renal crônica, também foram identificadas como fatores de risco para o

desenvolvimento de reações adversas (ALOMAR, 2014; GIL-DEL-VALLE *et al.*, 2020). Pois, essas comorbidades produzem alterações patofisiológicas que podem afetar a farmacodinâmica e/ou farmacocinética dos medicamentos, assim, tais pacientes podem receber posologias inadequadas (ALOMAR, 2014). Esse cenário torna-se ainda mais alarmante na pandemia em casos de automedicação ou superdosagem dos fármacos em questão.

8.1.1 Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID” e classificação por SOC

No período analisado anterior à pandemia, os principais sistemas acometidos por RAM associadas ao “Kit COVID” foram: doenças do tecido cutâneo e subcutâneo (34,4%) e doenças gastrointestinais (20,6%). Contudo, durante a pandemia, as doenças cardíacas (41,8%) foram as mais notificadas, seguidas por doenças gastrointestinais (12,5%) e doenças do tecido cutâneo e subcutâneo (8,5%). Tal alteração do padrão foi também evidenciada em outro estudo brasileiro, realizado especificamente em pacientes que testaram positivo para SARS-CoV-2 (MELO *et al.*, 2021).

8.1.1.1 Doenças cardíacas / investigações de alterações cardíacas

Similarmente a este estudo, diversos outros também atestam crescimento vertiginoso das RAM cardíacas durante a pandemia de COVID-19 em comparação ao período anterior (MELO *et al.*, 2021; FALLANI *et al.*, 2022; LORY *et al.*, 2022). Na França, por exemplo, as notificações de patologias cardíacas causadas por reações adversas por um mês durante a pandemia de COVID-19 foram maiores do que nas três décadas anteriores à pandemia (GÉRARD *et al.*, 2020).

Nesse contexto, o prolongamento do intervalo QT correspondeu a 86,14% das notificações que incluíram apenas RAM de doenças cardíacas. Desse modo, está em consonância com outra pesquisa brasileira, como a de Melo e colaboradores (2021), que encontraram porcentagem semelhante (86,6%). Todavia, um estudo francês que também utilizou plataforma pública de farmacovigilância atestou que somente 68,7% das RAM cardíacas notificadas corresponderam ao prolongamento do intervalo QT (GÉRARD *et al.*, 2020). Diante disso, uma possível explicação para tal diferença percentual seja a menor exposição dos pacientes na

França à hidroxicloroquina e cloroquina, visto que o Estado proibiu em maio de 2020 a prescrição de tais drogas nos hospitais para o tratamento da COVID-19 (MELO *et al.*, 2021)

Do mesmo modo, ao comparar o prolongamento do intervalo QT com todas as RAM durante a pandemia, ele correspondeu a 39,8%. Melo *et al.* (2021) também encontraram resultados semelhantes, sendo a RAM mais relatada (33,6%). Os fármacos mais associados com tais achados foram cloroquina (48,4%), hidroxicloroquina (44,4%) e azitromicina (41,1%) (MELO *et al.*, 2021).

É importante destacar que a cardiotoxicidade dos medicamentos do “Kit COVID”, principalmente os três supracitados, era conhecida anteriormente à pandemia (DE BARROS *et al.*, 2020). De acordo com Nguyen *et al.* (2020), em análise da Vigibase da OMS entre 14 de Novembro de 1967 e 1 de Março de 2020, efeitos pró-arritmogênicos cardíacos agudos potencialmente letais foram causados principalmente por azitromicina, mas também por hidroxicloroquina. Além disso, Montastruc *et al.* (2020), ao analisarem o mesmo database supracitado de RAM relacionado à hidroxicloroquina, entre 1 de Janeiro de 2010 e 31 de Dezembro de 2019, revelaram uma porcentagem relativamente alta de RAM cardíacas para o período estudado (8,3% do total).

A hidroxicloroquina e cloroquina são consideradas “bloqueadores multicanais”, pois inibem correntes de sódio e cálcio. Elas também bloqueiam os canais de potássio dependentes de voltagem hERG (*human ether-a-go-go-related gene*), e, resulta no prolongamento do intervalo QT, perturba a homogeneidade elétrica necessária para contração cardíaca adequada e produz um substrato arritmogênico. Conseqüentemente, facilita arritmias ventriculares, como extra-sístoles ventriculares, taquicardia ventricular (TV) e Torsades de Pointes (TdP) (GÉRARD *et al.*, 2020; BECKER *et al.*, 2021). Ademais, a hidroxicloroquina contribui para bradicardias e bloqueios atrioventriculares por também possuir efeito inibidor da hiperpolarização causada pela “funny current” (If), essencial no potencial de ação das células marcapasso sinoatrial (GÉRARD *et al.*, 2020). Ambos medicamentos, quando exposição prolongada por meses, foram associadas a distúrbios de condução e insuficiência cardíaca potencialmente letal (KAMP; HAMDAM; JANUARY, 2020; LORY *et al.*, 2022).

Por sua vez, a azitromicina pode também causar prolongamento do intervalo QT quando usada cronicamente, por meio do aumento no pico e na corrente cardíaca tardia de sódio que resulta em carga potencial de cardiomiócitos com sódio e cálcio, e conseqüentemente, sobrecarga de cálcio (KAMP; HAMDAM; JANUARY, 2020).

Contudo, durante a pandemia de SARS-CoV-2, houve aumento das notificações de RAM cardíacas para além do esperado da cardiotoxicidade já conhecida. Dentre os fatores que poderiam explicar esse fenômeno há o uso de tais fármacos *off label* em altas doses e em combinações com outras drogas cardiotoxícas (LORY *et al.*, 2022).

Em primeiro plano, é destacável que diversas RAM relacionadas ao “Kit COVID” são dose-dependentes, por exemplo, o prolongamento do intervalo QT associado à cloroquina e hidroxicloroquina (DE BARROS *et al.*, 2020; ROUSTIT *et al.*, 2020; MELO *et al.*, 2021; ORJUELA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2022). Outrossim, efeitos cardiotoxícos, inclusive irreversíveis, podem ser encontrados em usuários de longo prazo, mesmo naqueles que utilizavam menor dosagem. Esse tipo de RAM cumulativa ocorre principalmente com cloroquina e hidroxicloroquina, pois têm metabólitos ativos e meia-vida de eliminação relativamente longa (NAKSUK; LAZAR; PEERAPHATDIT, 2020)

Em segundo plano, outro provável fator que contribuiu para o aumento de notificações de RAM cardíacas durante a pandemia foi a interação medicamentosa, especialmente a polifarmácia. Diversos estudos comprovaram que a combinação de medicamentos do “Kit COVID” entre si ou com outros que também prolongam o intervalo QT atuam como potencializadores de uma das drogas ou causam efeito aditivo (MARINS *et al.*, 2021; REZAAE *et al.*, 2021; LORY *et al.*, 2022; GRANDVUILLEMIN *et al.*, 2023). As coprescrições de medicamentos que prolongam o intervalo QT ou induzem bradicardia reduzem ainda mais a reserva de repolarização, e, conseqüentemente, permitem maior risco de prolongamento do intervalo QT (GÉRARD *et al.*, 2020). Dentre outras drogas usadas nos estudos supracitados que aumentam o intervalo QT destacam-se inibidores de bomba de prótons, ondansetrona, dexmedetomidina, quetiapina e macrolídeos (moxifloxacina) (NAKSUK; LAZAR; PEERAPHATDIT, 2020; MARINS *et al.*, 2021).

Por exemplo, Lory *et al.* (2022), demonstraram que 40% dos casos de prolongamento do intervalo QT ocorreram devido à interação medicamentosa. Além disso, 80% desses envolve uma combinação entre hidroxicloroquina e azitromicina, e, 100% resultou no prolongamento do intervalo QT. Já em estudo conduzido em hospital brasileiro, pacientes com RT-PCR positivo (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) para SARS-CoV-2 foram mais propensos a receber fármacos que causam prolongamento do intervalo QT. E, para os pacientes que apresentaram alteração no ECG (eletrocardiograma) ao longo da internação, foram prescritos em média 2,71 medicamentos com risco conhecido de prolongamento do intervalo QT (MARINS *et al.*, 2021).

É imperioso destacar que as afecções cardíacas causadas pelas RAM associadas ao “Kit COVID” podem estar sendo subestimadas. Há diversos protocolos internacionais que versam sobre a indicação de ECG ao prescrever algum desses medicamentos (GÉRARD *et al.*, 2020; ROUSTIT *et al.*, 2020; MARINS *et al.*, 2021; BECKER *et al.*, 2021; CHIU; BHARDWAJ; SAH, 2022; GAGNON *et al.*, 2022). Contudo, durante a pandemia, devido à heterogeneidade de tais fluxogramas, sobrecarga da equipe ou escassez de materiais, alguns estudos apresentaram limitações para realizá-los de acordo com as recomendações (BECKER *et al.*, 2021; MARINS *et al.*, 2021).

Os estudos de Becker e sua equipe (2021) concluíram que o prolongamento do intervalo QT causado por cloroquina em indivíduos saudáveis é menor do que em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2. Desse modo, há outros fatores que interferem também nas RAM cardíacas, que não somente os medicamentos.

Dentre eles, o próprio vírus SARS-CoV-2 pode causar repercussões no coração. Há diversos mecanismos que podem explicar a cardiotoxicidade, como infecção viral direta, apoptose por hipóxia, e a tempestade de citocinas. Ademais, além da injúria cardíaca, citocinas inflamatórias podem promover efeitos eletrofisiológicos no miocárdio. Por exemplo, a IL-6 (interleucina 6), encontrada em altos níveis em pacientes com COVID-19, inibe o hERG, associado aos canais de potássio e, portanto, prolongam a duração da ação potencial em miócitos ventriculares, que favorece a ocorrência de prolongamento de intervalo QT (FALLANI *et al.*, 2022).

Outra possível explicação é a existência de comorbidades, como disfunção renal, frequência cardíaca acima de 90 bpm (Batimentos Por Minuto) e hipocalcemia nos pacientes (BECKER *et al.*, 2021).

8.1.1.2 Doenças gastrointestinais

As reações adversas gastrointestinais, seja antes da pandemia, seja durante a pandemia, ocuparam em segundo lugar de importância. Esse padrão epidemiológico também foi observado em outros estudos como os de Melo *et al.* (2021), Alshehail *et al.* (2022), Fallani *et al.* (2022) e Grandvullemin *et al.* (2023).

Entretanto, apresentou diminuição percentual entre os dois períodos ao comparar com o total de notificações de RAM (20,6% versus 12,5%). E, assim como na literatura, as RAM gastrointestinais não apresentaram alteração temporal estatisticamente significativa (FALLANI *et al.*, 2022; LORY *et al.*, 2022).

A diarreia destacou-se no SOC de doenças gastrointestinais, similarmente a outros estudos, como Zekarias *et al.* (2020), Melo *et al.* (2021), Fallani *et al.* (2022), Orjuela-Rodríguez *et al.* (2022), Gil-Del-Valle *et al.* (2023), Mas, não houve associação entre sua prevalência e os dois períodos temporais. Diante disso, é importante enfatizar que todas as drogas pertencentes ao “Kit COVID” apresentam por si só maior risco de diarreia (DE BARROS *et al.*, 2020; MONTASTRUC *et al.*, 2020; MELO *et al.*, 2021; PAPAZISIS *et al.*, 2021; ORJUELA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2022).

8.1.1.3 Doenças do tecido cutâneo e subcutâneo

Consoante esse estudo, anteriormente à pandemia, as doenças do tecido cutâneo e subcutâneo correspondiam a 34,4% do total de RAM, considerada uma das principais SOC, assim como encontrado por Fallani *et al.* (2022), Lory *et al.* (2022) e Grandvullemin *et al.* (2023).

Todavia, apresentou um importante decréscimo durante a pandemia, 8,5% do total de RAM. Resultados semelhantes foram percebidos por Lory *et al.* (2022), visto que tais RAM correspondiam a 32,5% do total antes da pandemia e 6,3% durante a pandemia. Uma possível explicação é que o diagnóstico de manifestações cutâneas

durante a pandemia foi desafiador, principalmente por serem inespecíficas e pelos diversos diagnósticos diferenciais (MARTINEZ-LOPEZ *et al.*, 2020).

Em concordância com outros estudos, apesar desse declínio progressivo, tais afecções permaneceram entre as três principais, seja antes, seja durante a pandemia (DE BARROS *et al.*, 2020; CAMPILLO *et al.*, 2021; MELO *et al.*, 2021; LORY *et al.*, 2022; FALLANI *et al.*, 2022).

8.1.1.4 Doenças hepatobiliares

Segundo esse estudo, não foi possível encontrar associação entre doenças hepatobiliares e os períodos analisados. Contudo, outras pesquisas internacionais demonstram tal correlação, como Alshehail *et al.*, 2022; Fallani *et al.*, 2022; Lory *et al.*, 2022. Dentre elas, destacam-se Lory *et al.* (2022), que verificaram que antes COVID-19, as doenças hepatobiliares eram responsáveis por 4,4% das RAM, já durante a pandemia houve aumento para 10,5%.

Melo *et al.* (2021), que também utilizaram o sistema de farmacovigilância brasileiro, demonstraram uma taxa de acometimento do sistema hepatobiliar relativamente menor do que os internacionais (8,9%) e, as reações hepatobiliares ocuparam o quarto lugar dentre as SOC's destacadas, similarmente aos achados desse estudo.

8.1.1.5 Doenças dos sistemas hematológico e linfático

Segundo os achados, RAM hematológicas e linfáticas apresentaram leve crescimento durante a pandemia (3,4% versus 4,0%), sem relevância estatística. Resultados semelhantes foram encontrados por Fallani *et al.* em 2022 (4,1% versus 5,1%). Dentre as manifestações hematológicas, a anemia foi a principal deste estudo, assim como em Melo *et al.* (2021), contudo, apesar do seu crescimento absoluto durante a pandemia (2,3% versus 0,0%), não foi significativo.

8.1.2 Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID” e gravidade

A gravidade das reações adversas durante a pandemia atestada pela literatura foi extremamente variável, entre 5,7% a 97,1%. Fallani *et al.* (2022), assim como esse estudo, não encontraram significância estatística entre os dois períodos, inclusive, também com diminuição percentual durante a pandemia, visto que 47,36%

das RAM relacionadas à hidroxicloroquina na Itália entre janeiro e dezembro de 2019 apresentaram-se como graves, em comparação a 45,8% entre março e maio de 2020. Já Lory *et al.* (2022), ao estudarem o mesmo medicamento na França, atestaram que entre janeiro e dezembro de 2019, 59,5% das RAM foram classificadas como graves, e entre janeiro e julho de 2020, a porcentagem foi 83,1%.

Dentre os fatores que podem interferir nessa variabilidade de achados, hipotetizam-se as diferentes metodologias de estudo, diversidade de cortes temporais, subjetividade quanto à classificação de gravidade e a variação entre os medicamentos estudados.

Além disso, segundo Ramírez *et al.* (2020) em um estudo espanhol em hospital terciário, a taxa de incidência de RAM graves detectadas em pacientes com COVID-19 foi 4,75 vezes maior do que a de pacientes com COVID-19. Contudo, infelizmente, a plataforma brasileira nacional de farmacovigilância não inclui a diferenciação entre os pacientes infectados por COVID-19 ou não. Logo, a quantidade de pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2 durante a pandemia também é uma condição que possivelmente contribui para a variabilidade desses achados internacionais.

8.1.3 Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID” e desfecho

Os resultados desse estudo, assim como a literatura, indicam que independente do corte temporal, a maioria absoluta dos desfechos das RAM relacionadas ao “Kit COVID” foram classificados como “Recuperado/Resolvido”. (GIL-DEL-VALLE *et al.* 2020; BEYZAROV *et al.*, 2021; ALSHEHAIL *et al.*, 2022; LORY *et al.*, 2022; ORJUELA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2022).

Em relação aos óbitos, foi percebido um aumento durante a pandemia em comparação ao período anterior (3,5% versus 0,0%), todavia sem significância estatística. Achados semelhantes foram encontrados por Lory *et al.* (2022), em um estudo comparativo na França sobre RAM relacionadas especificamente com a hidroxicloroquina (2,8% versus 1,3%). Dörks *et al.* (2021), também em uma análise comparativa sobre a hidroxicloroquina, demonstraram que tal desfecho nos EUA e Canadá correspondeu a 18,9% antes da pandemia, 20,7% na primeira onda da pandemia e 17,9% já na terceira onda.

8.2 Pacientes acometidos por Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID”

Consoante este estudo, durante a pandemia, a média de idade dos pacientes acometidos por RAM foi de 56,3 anos. Esse achado é condizente com o intervalo da média de idades na literatura (entre 46 e 65 anos) (GÉRARD *et al.*, 2020; GIL-DEL-VALLE *et al.* 2020; MARINS *et al.*, 2021; MELO *et al.*, 2021; GRANDVUILLEMIN *et al.*, 2023).

Dentre as pesquisas nacionais, cabe destacar que Lory *et al.* (2022) também concluíram que a média entre as idades aumentou durante a pandemia em relação ao período anterior à pandemia. Isso pode ser explicado pelo risco de interações entre drogas é maior na população idosa e com múltiplas comorbidades (MARINS *et al.*, 2021). Ademais, idosos são mais sensíveis aos efeitos adversos de certos medicamentos, e o aumento da idade é diretamente proporcional à probabilidade de RAM graves (MELO *et al.*, 2021).

Consoante Lory *et al.* (2022), dentre as reações adversas notificadas na França, antes da pandemia, 71% correspondiam ao sexo feminino e, durante a pandemia, 65% ao sexo masculino. Tal padrão de significância estatística também foi verificado neste estudo. Além disso, o predomínio do sexo masculino dentre os pacientes que apresentaram RAM durante a pandemia foi compatível com outras literaturas (GIL-DEL-VALLE *et al.*, 2020; ZEKARIAS *et al.*, 2020; MELO *et al.*, 2021; ALSHEHAIL *et al.*, 2022; ORJUELA-RODRÍGUEZ *et al.*, 2022; GRANDVUILLEMIN *et al.*, 2023). Isso pode ser explicado pelas diferenças na distribuição de gordura, maior volume plasmático, perfusão de órgãos e regulação hormonal de enzimas metabolizadoras de medicamentos (GIL-DEL-VALLE *et al.*, 2020). Além disso, consoante Zekarias *et al.* (2020) e Melo *et al.* (2021), pacientes do sexo masculino na pandemia foram mais relacionados às RAM graves e hipotetiza-se que seja devido à própria doença que acomete de forma mais grave esses pacientes, o que também favorece a polifarmácia.

8.3 Notificador das Reações Adversas a Medicamentos do “Kit COVID”

Dentre as profissões, os farmacêuticos foram os que mais notificaram RAM consoante este estudo, seja antes seja durante a pandemia (65,5% versus 72,3%),

também atestado por Cabral e colaboradores (2020) e Melo e equipe (2021). Dentre os fatores que podem explicar tal cenário há o incentivo do preenchimento do formulário de notificação pelo farmacêutico, como ocorreu no Ceará, visto que tais profissionais são extremamente importantes na identificação e análise da possível relação entre fármacos e RAM (CABRAL *et al.*, 2020; MARINS *et al.*, 2021). E, o maior engajamento desses profissionais de saúde na farmacovigilância (MELO *et al.*, 2021).

Já os médicos foram uma das profissões que menos notificaram nos dois períodos analisados, o que está em consonância com Melo *et al.* (2021) e Cabral *et al.* (2020). Infelizmente, esse fato não é surpreendente, visto que, já era estimado que somente 5% dos médicos participam ativamente do sistema de farmacovigilância (OPAS, 2005 *apud* MELO *et al.*, 2021). Desse modo, é imperioso, como medida de saúde pública, o reconhecimento da importância da farmacovigilância por todos os profissionais de saúde (MELO *et al.*, 2021).

Em relação à distribuição geográfica das RAM no Brasil, as notificações concentraram-se principalmente na região sudeste, independente do corte temporal analisado, semelhante aos achados de Melo *et al.* (2021). Contudo, durante os quatro anos englobados pela pesquisa, dez estados brasileiros não registraram nenhuma notificação de RAM. Dentre as possíveis explicações elencadas por Melo e colaboradores (2021), para resultados semelhantes encontrados em seus estudos, há dificuldades estruturais ou operacionais, subnotificação de tais reações e ausência de RAM nos moradores desses estados, fator menos provável.

9 CONCLUSÃO

Esse estudo sugere que o uso do “Kit COVID” durante a pandemia esteve associado a maiores notificações de RAM, mudança no padrão dos medicamentos mais relacionados e do perfil do paciente acometido. Possíveis explicações são o uso *off label* e promoção indiscriminada dos fármacos, apesar da ausência de evidências científicas de eficácia ou efetividade clínica para prevenir ou tratar a COVID-19; além de polifarmácia, influência da própria COVID-19 como potencializadora, ou de outros fatores intrínsecos do paciente.

Embora o sistema de notificação espontânea de RAM seja essencial para a farmacovigilância nacional e internacional, visto que possibilita a detecção precoce, monitorização e avaliação contínuas de potenciais problemas de segurança, ele possui diversas limitações inerentes. Por exemplo, a quantidade de RAM suspeitas pode ter sido subestimada, por serem notificações não compulsórias, que apresentam subjetividades para sua identificação, ausência de interesse em notificar, sensação de culpa dos profissionais de saúde por possivelmente ter causado dano ao paciente, e, ausência de conhecimento da importância da notificação e/ou da plataforma (MELO *et al.*, 2021; FALLANI *et al.*, 2022; HENTSCHE-LOPES *et al.*, 2022).

As notificações realizadas também podem apresentar incertezas, devido ao preenchimento incompleto e/ou incorreto dos dados durante a notificação; variabilidade dos tipos de notificadores e das instituições. Além disso, apesar dos critérios de exclusão desse estudo, não é possível garantir que, de fato, não foram utilizados outros medicamentos além do “Kit COVID” nos dados selecionados (ZEKARIAS *et al.*, 2020; FALLANI *et al.*, 2022).

Por fim, as notificações de RAM suspeitas, semelhante a diversos outros sistemas de farmacovigilância espontâneas, não são criteriosamente validadas ou verificadas. Desse modo, uma relação causal fidedigna não pode ser diretamente atestada (ZEKARIAS *et al.*, 2020; DAUNER; DAUNER, 2021).

Apesar das limitações, os achados deste estudo auxiliam para uma melhor análise dos efeitos das RAM, principalmente a longo prazo. Os resultados enfatizam a importância da valorização da Medicina Baseada em Evidência e da notificação correta de RAM por meio do sistema de farmacovigilância do Brasil.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **VigiMed: Sistema de notificação de eventos adversos no uso de medicamentos**, 2019. Disponível em: <<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33868/399600/VigiMed+-+Perguntas+e+respostas/04c8d69a-0650-4edd-8a20-83bbe5dbba05>>. Acesso em 12 nov. 2022.

ALOMAR, M. J. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). **Saudi Pharmaceutical Journal Elsevier**, 2014.

ALSHEHAIL, B. *et al.* Incidence and risk factors of adverse drug reactions in patients with coronavirus disease 2019: A pharmacovigilance experience utilizing an ADR trigger tool. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 30, n. 4, p. 407–413, 2022.

BARACALDO-SANTAMARÍA, D.; PABÓN-LONDOÑO, S.; ROJAS-RODRIGUEZ, L. C. Drug safety of frequently used drugs and substances for self-medication in COVID-19. **Therapeutic Advances in Drug Safety SAGE Publications**, 2022.

DE BARROS, C. M. *et al.* COVID-19 Pandemic - A Narrative Review of the Potential Roles of Chloroquine and Hydroxychloroquine. **Pain Physician**, v. 23, n. 4, p. 351-366, 2020.

BECKER, M. L. *et al.* QTc Prolongation in COVID-19 Patients Using Chloroquine. **Cardiovascular Toxicology**, v. 21, n. 4, p. 314–321, 2021.

BEYZAROV, E. *et al.* Global Safety Database Summary of COVID-19-Related Drug Utilization-Safety Surveillance: A Sponsor's Perspective. **Drug Safety**, v. 44, n. 1, p. 95–105, 2021.

BHIMRAJ, A. *et al.* Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. **Infectious Diseases Society of America**, 26 jun. 2023. Disponível em: <<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/#>>. Acesso em 04 mar. 2024.

BRASIL. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. Trata sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa em ciências humanas e sociais. **Diário Oficial da União [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 24 mai. 2016.

BRASIL. Secretaria-Executiva da Comissão Mista de Reavaliação de Informações. RECURSO NUP: 60502.002201/2020-74. **Decisão nº 29/2021/CMRI**, Brasília, DF, 02 fev. 2021. Disponível em: <<http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/dados/Lists/Pedido/Item/displayifs.aspx?List=0c839f31-47d7-4485-ab65-ab0cee9cf8fe&ID=840583&Web=88cc5f44-8cfe-4964-8ff4-376b5ebb3bef>>. Acesso em 13 fev. 2023.

CABRAL, F. F. *et al.* Eventos adversos a medicamentos no tratamento da COVID-19 no Ceará. **Cadernos ESP- Ceará**. v.14, n. 1, p. 30-37, 2020.

CAMPILLO, J. T. *et al.* Serious adverse reactions associated with ivermectin: A systematic pharmacovigilance study in sub-saharan africa and in the rest of the world. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 4, 2021.

CHIU, M. N.; BHARDWAJ, M.; SAH, S. P. Safety profile of COVID-19 drugs in a real clinical setting. **European Journal of Clinical Pharmacology Springer Science and Business**, 2022.

COLEMAN, J. J.; PONTEFRACT, S. K. Adverse drug reactions. **Clin Med (Lond)**, v. 16, n. 5, p. 481-485, 2016.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Recomendação Nº 042, de 22 de Maio de 2020.** ASCOM-CNS, 22 mai. 2020. Disponível em: <<https://conselho.saude.gov.br/recomendacoes-cns/1193-recomendacao-n-042-de-22-de-maio-de-2020>>. Acesso em 04 mar. 2024.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Relatório da Conitec contraindica “kit covid”, reiterando posição do CNS.** ASCOM-CNS, 10 dez. 2021. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/2241-relatorio-da-conitec-contraindica-kit-covid-reiterando-posicao-do-cns>>. Acesso em 27 jan. 2023.

CUCINOTTA, D.; VANELLI, M. WHO declares COVID-19 a pandemic. **Acta Biomedica**, v. 19, n.91, p. 157-160, 2020.

DAUNER, D. G.; DAUNER, K. N. Summary of adverse drug events for hydroxychloroquine, azithromycin, and chloroquine during the COVID-19 pandemic. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 61, n. 3, p. 293–298, 2021.

DÖRKS, M. *et al.* Global COVID-19 pandemic and reporting behavior - An analysis of the Food and Drug Administration adverse events reporting system. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 30, n. 6, p. 707–715, 2021.

FALAVIGNA, M. *et al.* Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, n.2, 2020.

FALLANI, E. *et al.* Off-Label Use of Hydroxychloroquine in COVID-19: Analysis of Reports of Suspected Adverse Reactions From the Italian National Network of Pharmacovigilance. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 62, n. 5, p. 646–655, 2022.

FURLAN, L.; CARAMELLI, B. The regrettable story of the Covid Kit and the Early Treatment of Covid-19 in Brazil. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 4, 2021.

GAGNON, L. R. *et al.* Review of Hydroxychloroquine Cardiotoxicity: Lessons From the COVID-19 Pandemic. **Current Heart Failure Reports Springer**, v. 19, n. 6, p. 458-466, 2022.

GÉRARD, A. *et al.* “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. **Therapies Elsevier Masson**, v. 75, n. 4, p. 371-379, 2020.

GIL-DEL-VALLE, L. *et al.* Adverse Drug Reactions during COVID-19 Treatment: A Comprehensive Analysis Focused on Hospitalized Patients, with the Use of a Survey in Cuba in 2020. **Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences**, v. 2023, 2023.

GRANDVUILLEMIN, A. *et al.* Pharmacovigilance follow-up of patients in the context of the COVID-19 pandemic. **Therapies**, v. 78, n. 5, p. 523-529, 2023.

HARRISON, A. G.; LIN, T.; WANG, P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends in Immunology**, v. 41, n. 12, p. 1110- 1115, 2020.

HENTSCHKE-LOPES, M. *et al.* Sales of “COVID kit” drugs and adverse drug reactions reported by the Brazilian Health Regulatory Agency. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 38, n. 7, 2022.

HORTON, R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. **The Lancet**, v. 396, n. 10255, p. 874, 2020.

HU, B. *et al.* Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature reviews. Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 141–154, 2021.

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). **Efficacy Guidelines**. [2022]. Disponível em <<https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines>>. Acesso em 12 nov. 2022.

KAMP, T. J.; HAMDAN, M. H.; JANUARY, C. T. Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19: Is cardiotoxicity a concern? **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 12, 2020.

LAMERS, M. M.; HAAGMANS, B.L. SARS-CoV-2 pathogenesis. **Nat Rev Microbiol.** v. 20, n. 5, p. 270-284, 2022.

LORY, P. *et al.* Comparative study of the adverse event profile of hydroxychloroquine before and during the Sars-CoV2 pandemic. **Therapies**, v. 77, n. 3, p. 301–307, 2022.

LUO, X. *et al.* Clinical manifestations of COVID-19: An overview of 102 systematic reviews with evidence mapping. **Journal of Evidence-Based Medicine**, 2022.

MACHADO, C. C. V. *et al.*, Scientific [Self] Isolation: International trends in misinformation and the departure from the scientific debate). **Infected Democracy Project- LAUT, INCT.DD, DFRLab e VERO**, 2020. Disponível em: <<https://laut.org.br/en/scientific-self-isolation-2/>>. Acesso em 13 fev. 2023.

MAIA, R. *et al.* Diagnosis Methods for COVID-19: A Systematic Review. **Micromachines**, v. 13, n. 8, p. 1349, 2022.

MANTA, B. *et al.* Fisiopatología de la enfermedad COVID-19. **Odontoestomatología**, Montevideo, v. 24, n. 39, ed. 312, 2022 .

MARINS, T. A. *et al.* Adverse drug reactions and drug interactions in the treatment of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Antimicrobial Stewardship and Healthcare Epidemiology**, v. 1, n. 1, 2021.

MARTINEZ, E. Z.; ZUCOLOTO, M. L.; ARAGON, D. C. Public interest in “early treatments” for coronavirus disease 2019 in Brazil: insights from Google Trends. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 68, n. 3, p. 308–312, 2022.

MARTINEZ-LOPEZ, A. *et al.* Review of adverse cutaneous reactions of pharmacologic interventions for COVID-19: A guide for the dermatologist. **Journal of the American Academy of Dermatology Mosby Inc.**, v. 83, n. 6, p. 1738-1748, 2020.

MELO, J. R. R. *et al.* Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 4, 2021.

MONTASTRUC, J.-L. *et al.* Serious adverse drug reactions with hydroxychloroquine: a pharmacovigilance study in Vigibase® Although suffering from the mandatory biases of such studies (underreporting, lack of systematic information on doses and duration exposure in Vigibase®, denominator. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 76, p. 1479–1480, 2020.

MOTA, D. M.; VIGO, A.; KUCHENBECKER, R. S. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 8, 2019.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **NIH Treatment Guidelines**, 29 fev. 2024. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Acesso em 18 mar. 2024.

NAKSUK, N.; LAZAR, S.; PEERAPHATDIT, T. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. **European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care**SAGE Publications Inc., v. 9, n. 3, p. 215-222, 2020.

NGUYEN, L. S. *et al.* Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: An analysis of the world health organization pharmacovigilance database. **Circulation Lippincott Williams and Wilkins**, v. 142, n. 3, p. 303-305, 2020.

ORJUELA-RODRÍGUEZ, T. *et al.*, Reacciones adversas a medicamentos utilizados para la COVID-19 en cinco países de América Latina. **Rev Panam Salud Publica**, v. 46, n. 178, 2022.

PAHO. Ongoing living update on COVID-19 therapeutic options- **Summary of Evidence – Rapid Review**, 4 may. 2022. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID19220015_eng.pdf?sequence=88&isAllowed=y. Acesso em 05 mar. 2024.

PAPAZISIS G. *et al.* Safety profile of chloroquine and hydroxychloroquine: a disproportionality analysis of the FDA Adverse Event Reporting System database. **European Review For Medical And Pharmacological Sciences**, v. 25, n. 19, p. 6003-6012, 2021.

PEREZ, J. *et al.* Reported adverse drug reactions associated with the use of hydroxychloroquine and chloroquine during the COVID-19 pandemic. **Annals of Internal Medicine - American College of Physicians**, 2021.

PORTO, E. Maus-tratos contra a criança e o adolescente: um estudo comparativo antes e durante a pandemia da COVID-19. 2022. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Odontologia - PPGO) - **Universidade Estadual da Paraíba**, Campina Grande, 2022.

QUINCHO-LOPEZ, A. *et al.* Self-medication practices to prevent or manage COVID-19: A systematic review. **PLoS ONE Public Library of Science**, v. 16, n. 11, 2021.

QUISPE-CAÑARI, J. F. *et al.* Self-medication practices during the COVID-19 pandemic among the adult population in Peru: A cross-sectional survey. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 29, n. 1, p. 1–11, 2021.

RAMÍREZ, E. *et al.* Incidence of Suspected Serious Adverse Drug Reactions in Corona Virus Disease-19 Patients Detected by a Pharmacovigilance Program by Laboratory Signals in a Tertiary Hospital in Spain: Cautionary Data. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, 2020.

REZAEI, H. *et al.* Drug-drug interactions with candidate medications used for COVID-19 treatment: An overview. **Pharmacology Research and Perspectives**, v. 9, n. 1, 2021.

ROUSTIT, M. *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine in the management of COVID-19: Much kerfuffle but little evidence. **Therapies**, v. 75, n. 4, p. 363–370, 2020.

SANDMAN, Z.; IQBAL, O. A. Azithromycin. Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**. p. 1122–1149, 2022.

SANTOS-PINTO, C. B. D.; MIRANDA, E. S.; OSÓRIO-DE-CASTRO, C. G. S. “Kit-covid” and the popular pharmacy program in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 2, 2021.

THE LANCET INFECTIOUS DISEASES. The COVID-19 infodemic. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 8, p. 875, 2020.

WHO. Managing the COVID-19 infodemic: Promoting healthy behaviours and mitigating the harm from misinformation and disinformation. **World Health Organization**, 23 set. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/23-09-2020-managing-the-covid-19-infodemic-promoting-healthy-behaviours-and-mitigating-the-harm-from-misinformation-and-disinformation>>. Acesso em 04 mar 2024.

WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. **World Health Organization**, 2023a. Disponível em: <<https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>>. Acesso em 27 jan. 2023.

WHO. Updated working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants, 2023b. **World Health Organization**, 2023b. Disponível em <<https://www.who.int/publications/m/item/updated-working-definitions-and-primary-actions-for--sars-cov-2-variants>>. Acesso em 28 abril. 2023.

WHO. Statement on the update of WHO’s working definitions and tracking system for SARS-CoV-2 variants of concern and variants of interest. **World Health Organization**, 2023c. Disponível em:

<<https://www.who.int/news/item/16-03-2023-statement-on-the-update-of-who-s-working-definitions-and-tracking-system-for-sars-cov-2-variants-of-concern-and-variants-of-interest>>. Acesso em 28 abril. 2023.

WHO. Coronavirus (COVID-19)- Dashboard With Vaccination Data. **World Health Organization**, 2023d. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 13 fev. 2023.

WU, T. C. *et al.* Controle do Intervalo QT para Prevenção de Torsades de Pointes Durante uso de Hidroxicloroquina e/ou Azitromicina em Pacientes com COVID 19. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 6, p. 1061–1066, 2020.

ZEKARIAS, A. *et al.* Sx Differences in Reported Adverse Drug Reactions to COVID-19 Drugs in a Global Database of Individual Case Safety Reports. **Drug Safety**, v. 43, n. 12, p. 1309–1314, 2020.