



**CENTRO UNIVERSITÁRIO GOYAZES
CURSO DE FARMÁCIA**

**RISCOS DOS TRATAMENTOS PRECOCE PARA O COVID-19: Revisão de
Literatura**

**Andressa Thauane Cândida Margarida
Thiago Silva Moreira
Vittor Hugo Silva Ramos**

Orientador: Prof. Me. Hallison Ranieri Gonçalves Brito

Trindade - GO
2021

**CENTRO UNIVERSITÁRIO GOYAZES
CURSO DE FARMÁCIA**

**RISCOS DOS TRATAMENTOS PRECOCE PARA O COVID-19: Revisão de
Literatura**

**Andressa Thauane Cândida Margarida
Thiago Silva Moreira
Vittor Hugo Silva Ramos**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitário
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientador: Prof. Me. Hallison Ranieri Gonçalves Brito

Trindade - GO

2021

Andressa Thauane Cândida Margarida

Thiago Silva Moreira

Vittor Hugo Silva Ramos

**RISCOS DOS TRATAMENTOS PRECOCE PARA O COVID-19: Revisão de
Literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitário
Goyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia, aprovada pela seguinte
banca examinadora:

Prof. Me. Hallison Ranieri Gonçalves Brito (Orientador)
Centro Universitário Goyazes

Profa. Dra. Laís de Brito Rodrigues (Membro Interno)
Centro Universitário Goyazes

Profa. Dra. Lara Barroso Brito (Membro Externo)
Universidade Federal de Goiás

Profa. Dra. Juliana Cristina Magalhães (Suplente)
Centro Universitário Goyazes

Trindade – GO

2021

Dedicamos este trabalho aos nossos familiares que sempre estiveram ao nosso lado nos momentos difíceis. E aos nossos professores que participaram de nossa caminhada acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Deus em primeiro lugar, por sempre estar iluminando nossos caminhos e nos dando proteção.

Aos nossos pais pela dedicação e compreensão e por sempre acreditarem em nós em todos os momentos da nossa vida.

Em especial, o nosso querido orientador Professor Hallison Ranieri Gonçalves Brito, pelo acompanhamento durante a execução desse trabalho, por sua dedicação e atenção no decorrer de suas orientações, nos ensinando o caminho certo a percorrer.

A todos os professores do Centro Universitário Goyazes, sábios mestres, que colaboraram com o nosso sucesso hoje.

RISCOS DOS TRATAMENTOS PRECOCE PARA O COVID-19: Revisão de Literatura

Andressa Thauane Cândida Margarida¹

Thiago Silva Moreira¹

Vittor Hugo Silva Ramos¹

Hallison Ranieri Gonçalves Brito²

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Pandemia COVID-19 foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) no dia 11 de março de 2020, com a confirmação de 94.124.612 casos da doença em todo o mundo até o dia 19 de janeiro de 2021.

OBJETIVO: Revisar a literatura acerca dos riscos dos tratamentos precoce para o COVID-19. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo do tipo bibliográfico, exploratório realizado por meio de uma revisão de literatura. Os

dados foram coletados a partir de buscas em bases de dados virtuais em saúde, na Biblioteca Virtual de Saúde – BVS. **RESULTADOS:** Vem sendo utilizados vários tipos de medicamentos os quais foram recomendados em alguns países, incluindo o Brasil. Os principais são a cloroquina e hidroxiclороquina, associados a antibióticos macrolídeos como azitromicina,

além de umifenovir, lopinavir / ritonavir. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Conclui-se que estes fármacos podem ocasionar riscos à saúde pelo fato de apresentarem reações adversas, especialmente o risco de cardiotoxicidade. As reações adversas a medicamentos é um grave problema de saúde pública, contribuindo para o avanço da morbimortalidade e de gastos para os sistemas de saúde e o paciente.

Palavras-chave: COVID-19, tratamento precoce, pandemia, coronavírus.

RISKS OF EARLY TREATMENTS FOR COVID-19: Literature Review

ABSTRACT

INTRODUCTION: The COVID-19 pandemic was recognized by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020, with the confirmation of 94,124,612 cases of the disease worldwide by January 19, 2021. **OBJECTIVE:** Review the literature on the risks of early treatment for COVID-19. **METHODOLOGY:** This is a bibliographical, exploratory study carried out through a literature review. Data were collected from searches in virtual health databases, in the Virtual Health Library – VHL. **RESULTS:** Several types of medications have been used, which have been recommended in some countries, including Brazil. The main ones are chloroquine and hydroxychloroquine, associated with macrolide antibiotics such as azithromycin, in addition to umifenovir, lopinavir / ritonavir. **FINAL CONSIDERATIONS:** It is concluded that these drugs can pose health risks due to the fact that they present adverse reactions, especially the risk of cardiotoxicity. Adverse drug reactions are a serious public health problem, contributing to the advance of morbidity and mortality and costs for health systems and the patient.

¹ Acadêmicos do Curso de Farmácia do Centro Universitário Goyazes.

² Orientador: Professor Mestre do Curso de Farmácia do Centro Universitário Goyazes.

Key-words: COVID-19, treatment early, pandemic, coronavírus.

INTRODUÇÃO

A Pandemia COVID-19 foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) no dia 11 de março de 2020, com a confirmação de 94.124.612 casos da doença em todo o mundo até o dia 19 de janeiro de 2021. Depois que os primeiros casos dessa doença viral predominantemente respiratória foram relatados pela primeira vez em Wuhan, província de Hubei, China, no final de dezembro de 2019, o SARS-CoV-2 se disseminou rapidamente em todo o mundo em um curto espaço de tempo, obrigando a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declará-la como uma pandemia em 11 de março de 2020 (CASCELLA, 2021).

O COVID-19, é uma a doença infecciosa altamente contagiosa causada pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), a qual vem tendo efeito catastrófico na demografia mundial, resultando em milhares de mortes em todo o mundo, surgindo como a crise de saúde global mais consequente desde a era da pandemia de influenza de 1918 (CHAN et al., 2020).

Desde que foi declarada uma pandemia, a COVID-19 devastou muitos países em todo o mundo, sobrecarregando muitos sistemas de saúde. A pandemia também resultou na perda de meios de subsistência devido a paralisações prolongadas, que tiveram um efeito cascata na economia global. Embora o progresso substancial na pesquisa clínica tenha levado a uma melhor compreensão do SARS-CoV-2 e do manejo do COVID-19, limitar a propagação contínua desse vírus tornou-se uma questão de crescente preocupação, uma vez que o SARS-CoV-2 continua a causar estragos em todo o mundo, com muitos países enfrentando uma segunda ou terceira onda de surtos desta doença viral atribuída principalmente devido ao surgimento de variantes mutantes do vírus (CASCELLA, 2021).

Como outros vírus de RNA, o SARS-CoV-2, embora se adapte a seus novos hospedeiros humanos, está sujeito à evolução genética com o desenvolvimento de mutações ao longo do tempo, resultando em variantes que podem ter características diferentes de suas cepas ancestrais. Várias variantes

do SARS-CoV-2 foram descritas durante o curso desta pandemia, entre as quais apenas algumas são consideradas variantes preocupantes (VOCs), devido ao seu impacto na saúde pública (ORESHKOVA et al., 2020).

O principal modo de transmissão do SARS-CoV-2 é através da exposição a gotículas respiratórias que transportam o vírus infeccioso do contato próximo ou transmissão de gotículas de indivíduos pré-sintomáticos, assintomáticos ou sintomáticos que abrigam o vírus (BRITO et al., 2020).

Pessoas de todas as idades correm o risco de contrair essa infecção e doença grave. No entanto, pacientes com idade ≥ 60 anos e pacientes com comorbidades médicas subjacentes (obesidade, doença cardiovascular, doença renal crônica, diabetes, doença pulmonar crônica, tabagismo, câncer, órgãos sólidos ou pacientes com transplante de células-tronco hematopoéticas) têm um risco aumentado de desenvolver infecção grave de COVID-19. Mesmo assim, presencia-se mortes de pessoas jovens sem comorbidades nenhuma (FALAVIGNA et al., 2020).

Inicialmente, no início da pandemia, a compreensão do COVID-19 e seu manejo terapêutico era limitado, criando uma urgência para mitigar essa nova doença viral com terapias experimentais e reaproveitamento de medicamentos. Desde então, devido aos intensos esforços de pesquisadores clínicos em todo o mundo, progressos significativos foram feitos, o que levou a uma melhor compreensão não apenas do COVID-19 e seu manejo, mas também resultou no desenvolvimento de novas terapêuticas e no desenvolvimento de vacinas em uma velocidade sem precedentes (CASCELLA, 2021).

Desde o surgimento da pandemia, vem sendo utilizados vários tipos de medicamentos que foram propostos para tratamento precoce da COVID-19, os quais já eram utilizados para outros tipos de doenças, como a ivermectina, a hidroxicloroquina, cloroquina e seu derivado, a nitazoxanida, o remdesivir e a azitromicina. Existem evidências científicas que corroborem o uso dessas substâncias na prevenção ou tratamento da COVID-19 (BEIGEL, 2020; CAVALCANTI et al., 2020).

Além da importância de impor medidas de saúde pública e controle de infecção para prevenir ou diminuir a transmissão do SARS-CoV-2, o passo mais crucial para conter esta pandemia global é por vacinação para prevenir a infecção do SARS-CoV-2 em todo o mundo. A vacinação ativa o sistema

imunológico, levando à produção de anticorpos neutralizantes contra o SARSCoV-2.

A escolha pelo presente tema justifica-se pelo fato que atualmente diante a Pandemia COVID-19, presenciamos o índice de pessoas que vem morrendo desde o ano de 2020. Além do grande número de perdas de vidas tem-se às dificuldades relacionadas ao manejo da doença. Essas mortes estão relacionadas a doença e as complicações da mesma, ou até mesmo algumas pessoas que realizam tratamento precoce por meio de alguns medicamentos, entre eles a ivermectina, a hidroxicloroquina, cloroquina e seu derivado, a nitazoxanida, o remdesivir e a azitromicina. Estudos apontam que a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina está associada a uma baixa proporção de piora clínica e um baixo índice de letalidade. Diante disso, surgiu o interesse em pesquisar sobre os riscos dos tratamentos precoces para o COVID-19.

Diante ao tema exposto, o objetivo desse estudo é revisar a literatura acerca dos riscos dos tratamentos precoce para o COVID-19.

METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão Integrativa da literatura, a qual objetiva compreender de forma ampla o objeto estudo desta pesquisa. Após determinar a pergunta norteadora, foram estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão dos artigos pesquisados, seguido da seleção dos mesmos para composição dos resultados e discussão da revisão integrativa.

Os critérios de inclusão foram artigos originais, estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises, relacionados acerca dos riscos dos tratamentos precoce para o COVID-19; nos idiomas português e inglês, considerando o período de 2020 a 2021. Foram excluídos outros tipos de revisão de literatura e artigos incompletos. Inicialmente, os artigos foram analisados por seus títulos e resumos, de forma manual e descritiva, permitindo com que as publicações fossem identificadas, caracterização quanto aos critérios de inclusão e exclusão, metodologia e resultados dos mesmos. A partir desta análise, foi feita a seleção dos artigos e a leitura dos mesmos na íntegra.

As seguintes bases de dados foram pesquisadas para o levantamento bibliográfico: *National Library of Medicine* (Pubmed), *Scientific Eletronic Library Online* (Scielo), além da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Utilizou-se os Descritores em Saúde (DeCS), para a aplicação dos seguintes descritores: COVID-19, tratamento, precoce, riscos de forma individual ou associada, bem como seus correspondentes na língua inglesa: COVID-19, treatment, early, risks.

O levantamento dos dados foi realizado entre o período de abril a setembro de 2021. No cruzamento dos descritores, foram encontrados um total de 155 artigos que, após analisados, resultaram na seleção de 20 artigos, dos quais 10 foram usados para análise dos resultados, conforme figura 1.

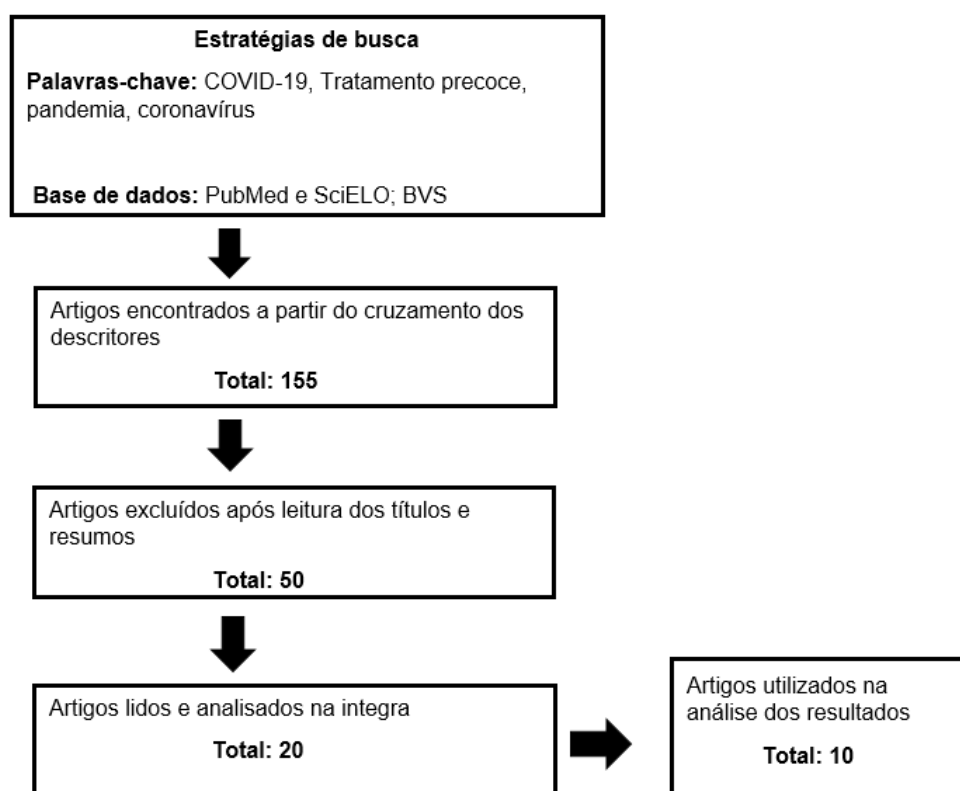


Figura 1. Fluxograma de busca e seleção de artigos.
Fonte: Elaborado pelos autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta revisão integrativa de literatura, foram captados 155 artigos que abordavam sobre os riscos dos tratamentos precoce para o COVID-19. Porém, para análise dos resultados, foram utilizados somente 10 artigos, os quais

atenderam aos critérios de inclusão definidos previamente. Esses artigos foram agrupados no quadro 1, o qual é constituído pelos artigos que compuseram a amostra final do estudo e contém os seguintes itens analisados: autores, ano de publicação, objetivos, método de pesquisa e resultados encontrados.

Quadro 1- Resumo dos artigos que descrevem sobre os riscos dos tratamentos precoces para o COVID-19.

Autores / Ano	Objetivos	Métodos	Resultados (Principais Riscos)
CALY et al. 2020.	Mostrar a eficácia e riscos da ivermectina no tratamento precoce do COVID-19.	Estudo transversal	A ivermectina inibe a replicação do SARS-CoV-2 in vitro. Portanto, existem evidências limitadas para apoiar o uso da ivermectina em pacientes com COVID-19.
VIEIRA et al., 2020.	Apresentar uma proposta de tratamento precoce para pacientes com COVID-19 em Unidade Básica de Saúde (UBS).	Revisão de Literatura.	O tratamento precoce ambulatorial da COVID-19 com hidroxicloroquina ou cloroquina parece diminuir o risco de internação e, assim, a necessidade de leitos de terapia intensiva.
SALJE et al., 2020.	Descrever sobre o tratamento precoce de pacientes COVID-19 com hidroxicloroquina e azitromicina.	Estudo transversal	O tratamento precoce com hidroxicloroquina e azitromicina em idades avançadas tem sido repetidamente associada a uma maior probabilidade de morte, especialmente após os 50 anos de idade.
MILLION et al. 2020.	Relatar sobre o tratamento precoce de pacientes COVID-19 com hidroxicloroquina e azitromicina.	Estudo transversal	A combinação de hidroxicloroquina e azitromicina está associada a uma baixa proporção de piora clínica e um baixo índice de letalidade.
CAVALCANTI et al. 2020.	Avaliar se a hidroxicloroquina, sozinha ou em combinação com azitromicina, seria eficaz na melhora do estado clínico 15 dias após a admissão hospitalar devido a sintomas leves - paramoderado Covid-19.	Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto e controlado.	Entre os pacientes hospitalizados com Covid-19 leve a moderado, o uso de hidroxicloroquina, sozinha ou com azitromicina, não melhorou o estado clínico em 15 dias, em comparação com o tratamento padrão. (Glicocorticoides, antibióticos e antivirais).
GAUTRET et al. 2020.	Avaliar o efeito da hidroxicloroquina nas cargas virais respiratórias.	Estudo transversal	O tratamento com hidroxicloroquina está significativamente associado à redução / desaparecimento da carga viral em pacientes com COVID-19 e seu efeito é reforçado pela azitromicina.
SUN et al., 2020.	Avaliar a incidência, tipo e fatores de risco	Estudo transversal	A incidência de RAMs foi significativamente alta durante o período de tratamento. Além disso, o

	associados a reações adversas a medicamentos (RAMs) entre pacientes com doença coronavírus 2019 (COVID - 19) pelo Sistema de		monitoramento ativo do sistema CHPS refletia RAMs durante o tratamento com COVID - 19 no mundo real, o que fornecia referência para medicamentos seguros na clínica.
	Farmacovigilância Hospitalar (CHPS).		
CHACCOUR et al. 2021.	Avaliar a eficácia de uma dose única de ivermectina na redução da transmissão de SARS-CoV-2 quando administrada logo após o início da doença.	Ensaio piloto, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Existe evidências limitadas para apoiar o uso da ivermectina em pacientes com COVID-19.
MELO et al. 2021	Avaliar as reações adversas identificadas nos pacientes com COVID-19, segundo características de pessoas, medicamentos e reações, bem como identificar os fatores associados ao surgimento de RAMs graves nestas pessoas.	Estudo transversal, com etapas descritiva-exploratória e analítica.	Foi mostrado que a cloroquina e a hidroxicloroquina, foram os medicamentos que mais ocasionaram reações adversas nos pacientes com COVID-19.
FALCÃO et al. 2021.	Avaliar as reações adversas a medicamentos (RAMs) atribuídas ao REM ou à hidroxicloroquina (HCQ) em doentes hospitalizados para COVID-19 no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, um centro hospitalar português com sede em Lisboa.	Estudo de coorte observacional	Os dados deste estudo são cruciais para estabelecer ainda mais o perfil de segurança do Remdesivir. Hidroxicloroquina não é mais recomendado para o tratamento de COVID-19.

Million et al. (2020), mostrou um relatório de um estudo de 1.061 pacientes, descrevendo uma taxa de letalidade de 0,9% e uma frequência de hospitalização de 4,3%. Os autores afirmam que a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina está associada a uma baixa proporção de piora clínica e um baixo índice de letalidade. No entanto, sem nenhum grupo controle, parece difícil atribuir esse resultado à sua intervenção terapêutica.

O estudo Salje et al. (2020), é semelhante ao de Million et al. (2020), o qual mostra que o tratamento precoce com hidroxiclороquina e azitromicina em idades avançadas tem sido repetidamente associada a uma maior probabilidade de morte, especialmente após os 50 anos de idade. Como consequência, foi observada uma baixa taxa de letalidade no estudo de Million et al. (2020), onde aproxima-se do observado na população geral não tratada e é influenciada pela seleção de pacientes jovens, saudáveis e levemente infectados.

No estudo de Vieira et al. (2020), apontam que tratamento precoce do COVID-19 com hidroxiclороquina ou cloroquina diminui o risco de internação, sendo este estudo contrário ao de Salje et al. (2020) e Million et al. (2020), os quais mostraram que a hidroxiclороquina apresenta maior índice de mortalidade.

Cavalcanti et al. (2020), mostram em seu estudo que a hidroxiclороquina e a azitromicina têm sido usadas para tratar pacientes hospitalizados com COVID-19 em 2019. Estes autores realizaram um estudo 504 pacientes hospitalizados com COVID-19. Um total de 217 pacientes foram aleatoriamente designados para receber hidroxiclороquina mais azitromicina, 221 para receber hidroxiclороquina e 229 para receber tratamento padrão (grupo controle), tratamento padrão mais hidroxiclороquina em uma dose de 400 mg duas vezes ao dia por 7 dias (grupo de hidroxiclороquina sozinha), ou tratamento padrão mais hidroxiclороquina em um dose de 400 mg duas vezes ao dia mais azitromicina na dose de 500 mg uma vez ao dia durante 7 dias. Estes pacientes foram acompanhados por 15 dias.

A maioria dos pacientes (584 pacientes [87,8%]) foi submetida à randomização em 10 dias após o início dos sintomas. A idade média dos pacientes era de 50 anos e 58% de todos os pacientes incluídos eram homens. Um total de 42% dos pacientes estavam recebendo oxigênio suplementar no início do estudo. Um total de 18 pacientes morreram no hospital durante o estudo (5 pacientes designados para receber hidroxiclороquina mais azitromicina, 7 no grupo de hidroxiclороquina isolada e 6 no grupo de controle). Mais eventos adversos foram relatados em pacientes que receberam hidroxiclороquina mais azitromicina (39,3%) ou hidroxiclороquina sozinha

(33,7%) do que naqueles que receberam azitromicina sozinha (18,0%) ou nenhum dos medicamentos em teste (22,6%). (CAVALCANTI et al., 2020).

Foi demonstrado que entre os pacientes hospitalizados com COVID-19 leve a moderado, o uso de hidroxicloroquina, sozinho ou com azitromicina, não melhorou o estado clínico em 15 dias, em comparação com o tratamento padrão. O tratamento padrão atual para COVID-19 fica a critério dos médicos responsáveis pelo tratamento. O uso de glicocorticóides, outros imunomoduladores, agentes antibióticos e antivirais é permitido. (CAVALCANTI et al., 2020).

No estudo de Gautret et al. (2020), foi demonstrado que a cloroquina e a hidroxicloroquina demonstraram ser eficazes na SARS-CoV-2. No estudo seis pacientes eram assintomáticos, 22 apresentavam sintomas de infecção do trato respiratório superior e oito apresentavam sintomas de infecção do trato respiratório inferior. Vinte casos foram tratados neste estudo e mostraram uma redução significativa do transporte viral na inclusão pós-D6 em comparação com os controles, e uma duração média de transporte muito menor do que a relatada na literatura para pacientes não tratados. A azitromicina adicionada à hidroxicloroquina foi significativamente mais eficiente para a eliminação do vírus. Deste modo, o tratamento com hidroxicloroquina está expressivamente associado à redução / desaparecimento da carga viral em pacientes com COVID19 e seu efeito é reforçado pela azitromicina.

Já no estudo de Melo et al. (2021), foi mostrado que a cloroquina e a hidroxicloroquina, foram os medicamentos que mais ocasionaram reações adversas nos pacientes com COVID-19. As reações adversas ocorreram devido a associação de mais de um medicamento, ou seja, seu uso concomitante com outros fármacos.

Conforme Santos-Pinto, Miranda e Osório de Castro (2021), o uso emergencial do sulfato de hidroxicloroquina e cloroquina foram suspensos pelo governo dos Estados Unidos em junho de 2020 para tratamento de pacientes que se encontravam internados de COVID-19. Essa suspensão foi justificada pela Agência Americana de Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) alegando que os imprevisíveis benefícios designados a estes medicamentos não compensavam os riscos apontados de seu uso. Mas o governo brasileiro fez exatamente o contrário, incentivando o uso de tais medicamentos. Os

mesmos ainda continuam sendo utilizados no Brasil, para tratamento de pacientes desde sintomas leves a graves e em várias fases de evolução da doença.

Caly et al. (2020), relataram inibição *in vitro* da replicação do SARS-CoV2 usando concentrações micromolares de ivermectina. Essas descobertas, junto com as primeiras evidências observacionais e ecológicas, levaram vários países latino-americanos a incluir a ivermectina como parte da política nacional para o tratamento com COVID-19.

Um estudo semelhante ao de Caly et al. (2020), é o de Chaccour et al. (2021), o qual diz que a ivermectina inibe a replicação do SARS-CoV-2 *in vitro* em concentrações não facilmente alcançáveis com as doses atualmente aprovadas. Há evidências limitadas para apoiar seu uso clínico em pacientes com COVID-19. Entre os pacientes com COVID-19 não grave e sem fatores de risco para doença grave que receberam uma dose única de 400 mcg / kg de ivermectina em 72 horas após o início da febre ou tosse, não houve diferença na proporção de positivos para PCR. No entanto, houve uma redução acentuada de anosmia / hiposmia autorreferidos, uma redução da tosse e uma tendência para diminuir as cargas virais e os títulos de IgG mais baixos, o que justifica avaliação em ensaios maiores.

Duzentos e dezessete pacientes foram incluídos neste estudo (Tabela 2). Dos 217 pacientes, 111 (51,2%) eram mulheres e 106 (48,8%) eram homens. A média de idade foi de $45,7 \pm 16,6$ anos. Havia 28,6% deles com doenças básicas subjacentes (hipertensão, doença cardiovascular, doença cerebrovascular, diabetes, câncer, doença renal crônica, doença hepática crônica, HIV e doença pulmonar obstrutiva crônica).

No estudo de Sun et al. (2020), a taxa de incidência de RAMs foi de 37,8%. 119 pacientes (54,8%) usaram umifenovir, 179 pacientes (82,5%) usaram lopinavir / ritonavir e 37 pacientes (17,1%) usaram cloroquina. Para identificar os fatores de risco associados à ocorrência de RAMs para os pacientes com COVID - 19, foi realizado um estudo retrospectivo. A análise univariada mostrou que os seguintes fatores foram amplamente associados à ocorrência de RAMs: tempo de internação, uso combinado de agentes antivirais, número de medicamentos usados no hospital e histórico de alergia a medicamentos. As reações adversas relacionadas ao medicamento, conforme

categorizadas, foram distúrbios gastrointestinais (23,0%) foram as RAMs mais frequentes, seguidos por distúrbios hepáticos (13,8%), distúrbios de pele e anexos (4,15%) e hiperlipemia (1,38%). Três casos de hiperlipidemia foram causados por lopinavir / ritonavir.

A incidência de reações adversas por umifenovir e cloroquina no estudo de Sun et al. (2020), foi de 17 de 119, 14,3% vs. 5/37, 13,5% respectivamente, manifestada principalmente como reação gastrointestinal e lesão hepática. Não foi observada diminuição da visão ou cardiotoxicidade em pacientes em uso de cloroquina. Isso ocorre porque a cloroquina induz toxicidade visual, geralmente associada ao uso de longo prazo. No entanto, a duração do tratamento com cloroquina em pacientes com COVID-19 foi geralmente <10 dias.

O estudo de Falcão et al. (2021), incluiu 149 pacientes, dos quais 101 foram tratados com hidroxicloroquina e os 48 restantes com Remdesivir. As características da linha de base foram semelhantes entre as duas coortes. Um total de 102 RAMs foram identificados durante o período do estudo, com uma maior incidência na coorte hidroxicloroquina em comparação com a coorte Remdesivir (47,5% vs 12,5%; $p < 0,001$).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi demonstrado neste estudo que para o tratamento precoce do COVID19, vem sendo utilizados vários tipos de medicamentos os quais foram recomendados em alguns países, incluído o Brasil. Os principais são a cloroquina e hidroxicloroquina, associados a antibióticos macrolídeos como azitromicina, além de umifenovir, lopinavir / ritonavir. Esses medicamentos também são indicados para outros tipos de doenças.

Conforme exposto, estes fármacos podem ocasionar riscos à saúde pelo fato de apresentarem reações adversas, especialmente o risco de cardiotoxicidade. Considera-se as reações adversas a medicamentos (RAMs) um grave problema de saúde pública, contribuindo para o avanço da morbimortalidade e de gastos para os sistemas de saúde e o paciente.

Este estudo apresenta grande contribuição tanto para os profissionais da área da saúde, especialmente aos que atuam na linha de frente do COVID-19, quanto para sociedade em geral, pois ter conhecimento acerca dos riscos dos

tratamentos precoce para o COVID-19 é de suma importância. Portanto, o mesmo não encerra-se por aqui, merecendo futuros estudos por parte de acadêmicos ou profissionais da área de saúde, acerca dos riscos dos tratamentos precoce para o COVID-19, pois, a Pandemia ainda prevalece.

REFERÊNCIAS

BEIGEL, J.H.; TOMASHEK, K.M.; DODD, L.E.; MEHTA, A.K.; ZINGMAN, B.S.; KALIL, A.C, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. **N Engl J Med**. v. 383, p. 1813-26, 2020.

BRITO, S,B,P. et al. Mecanismos imunopatológicos envolvidos na infecção por SARS-CoV-2. **J Bras Patol Med Lab**. v. 56, p. 1-10, 2020.

CALY, L.; DRUCE J., CATTON M., JANS D., KM W. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Res**. v. 178, 2020.

CASCELLA, M. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID19). **Last Update**.v. 20, 2021.

CAVALCANTI, A.B.; ZAMPIERI, F.G.; ROSA, R.G.; AZEVEDO, L.C.P.; VEIGA, V.C.; AVEZUM, A. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. **N Engl J Med**. v. 383, p. 2041-52, 2020.

CHACCOUR, C. et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. **EClinicalMedicine**. v. 32, p. 1-9, 2021.

CHAN, J.F.; KOK, K.H.; ZHU, Z.; CHU, H.; TO, K.K.; YUAN, S.; YUEN, K.Y. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerg Microbes Infect**. v. 9, n. 1, p. 221-236, 2020.

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. **Rev Bras Ter Intensiva**. v. 32, n. 2, p. 166-196, 2020.

FALCÃO, F. et al. A prospective, observational study to evaluate adverse drug reactions in patients with COVID-19 treated with remdesivir or hydroxychloroquine: a preliminary report. **Eur J Hosp Pharm**. v. 28, p. 248-253, 2021.

GAUTRET, P.; LAGIER, J.C.; PAROLA, P., ET AL. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label nonrandomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents**. v. 56, p. 1-7, 2020.

LIU, J.; CAO, R.; XU, M., et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. **Cell Discov**. v. 6, p. 16-16, 2020.

MELO, J.R.R.; DUARTE, E.C.; MORAES, M.V.; FLECK, K.; SILVA, A.S.N.; ARRAIS, P.S.D. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. **Cad. Saúde Pública**. v. 37, n. 1, p. 1-17, 2021.

MILLION, M.; LAGIER, J.C.; GAUTRET, P.; COLSON, P.; FOURNIER, P.E.; AMRANE, S. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Trav Med Infect Dis*. v. 101, 2020.

ORESHKOVA, N.; MOLENAAR, R.J.; VREMAN, S.; HARDERS, F.; MUNNINK, B.B et al.. SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. **Euro Surveill**. v. 25, n. 23, 2020.

SALJE, H.; TRAN KIEM, C.; LEFRANCQ, N.; COURTEJOIE, N.; BOSETTI, P.; PAIREAU, J. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. **Science**. v. 13, 2020.

SANTOS-PINTO, C.D.B.; MIRANDA, E.S.; OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S. O “kit-covid” e o Programa Farmácia Popular do Brasil. **Cad. Saúde Pública**. v. 37, n. 2, p. 1-5, 2021.

SUN, J. et al. Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 Patients in China: An Active Monitoring Study by Hospital Pharmacovigilance System. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. v. 0, p. 1-7, 2020.

VIEIRA, S.C. et al. Tratamento precoce para COVID-19 baseado em evidência científica. **Rev Bras Promoç Saúde**. v. 33, p. 1-11, 2020.

YANG, S. et al Retrospective analysis of diarrhea associated with lopinavir . ritonavir for COVID-19 and its prevention. **Med. J. West China**. v. 4, p. 469-472, 2020.