

## **Efeitos adversos no uso indiscriminado de medicamentos na pandemia da COVID-19: um olhar sobre a cloroquina, hidroxiclороquina e azitromicina**

**Adverse effects in the indiscriminate use of medicines in the COVID-19 pandemic: a look at chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin**

**Efectos adversos en el uso indiscriminado de medicamentos en la pandemia de COVID-19: una mirada a la cloroquina, la hidroxiclороquina y la azitromicina**

Recebido: 17/06/2022 | Revisado: 29/06/2022 | Aceito: 03/07/2022 | Publicado: 12/07/2022

**Jesus Eden Bezerra da Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7263-7452>  
Universidade Nilton Lins, Brasil  
E-mail: [jesuseden33@gmail.com](mailto:jesuseden33@gmail.com)

**Omero Martins Rodrigues Junior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8552-3278>  
Universidade Nilton Lins, Brasil  
E-mail: [omeromartins.farma@gmail.com](mailto:omeromartins.farma@gmail.com)

**Pablo Henrique Freitas de Almeida**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2013-3498>  
Universidade Nilton Lins, Brasil  
E-mail: [henrique0187@gmail.com](mailto:henrique0187@gmail.com)

**Méllory Nétaly de Oliveira Magalhães**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4819-441X>  
Universidade Nilton Lins, Brasil  
E-mail: [mellorynetalydeoliveiramagalhaes@gmail.com](mailto:mellorynetalydeoliveiramagalhaes@gmail.com)

**Beatriz Fonseca Botero**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6977-7035>  
Universidade Nilton Lins, Brasil  
E-mail: [boterobiia@gmail.com](mailto:boterobiia@gmail.com)

**Ytalo Thiago Praciano da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3708-1997>  
Universidade Nilton Lins, Brasil  
E-mail: [Praciano123z@gmail.com](mailto:Praciano123z@gmail.com)

**Pâmela Bianca Barbosa dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6194-0854>  
Universidade Nilton Lins, Brasil  
E-mail: [biancasantos.trg@hotmail.com](mailto:biancasantos.trg@hotmail.com)

**Maria Alves de Lima**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7328-0937>  
Universidade Nilton Lins, Brasil  
E-mail: [meury.alves.20@gmail.com](mailto:meury.alves.20@gmail.com)

### **Resumo**

Objetivo: o presente estudo buscou analisar as evidências científicas existentes até o presente momento sobre efeitos adversos no uso indiscriminado da cloroquina, hidroxiclороquina e azitromicina na pandemia da COVID-19. Material e Método: Tratou-se de uma revisão integrativa de literatura junto às bases de dados LILACS, PUBMED/MEDELIN e SCIELO, entre 2019 e 2022. Identificaram-se 75 artigos, sendo 10 utilizados na elaboração do trabalho. Resultados mostram que a literatura científica sobre a eficácia dos medicamentos cloroquina, hidroxiclороquina e azitromicina no tratamento da COVID-19 é escassa, devido à rápida disseminação e instalação da pandemia em todo o mundo. Há necessidade de ensaios clínicos pragmáticos envolvendo um número maior de pacientes para analisar a eficácia do combate ao coronavírus e a segurança do uso desses medicamentos.

**Palavras-chave:** Pandemia; COVID-19; Efeitos adversos; Cloroquina; Hidroxiclороquina; Azitromicina.

### **Abstract**

Objective: The present study sought to analyze the existing scientific evidence to date on the adverse effects of the indiscriminate use of chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the COVID-19 pandemic. Material and Method: This is an integrative literature review with LILACS, PUBMED/MEDELIN and SCIELO databases, between 2019 and 2022. 75 articles were identified, of which 10 were used in the preparation of the work. the drugs chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the treatment of COVID-19 is low, due to the rapid spread and installation of

the pandemic worldwide. It is necessary to carry out pragmatic clinical trials with a greater number of patients to analyze the effectiveness of fighting the coronavirus and the safety of using these drugs.

**Keywords:** Pandemic; COVID-19; Adverse effects; Chloroquine; Hydroxychloroquine; Azithromycin.

### Resumen

Objetivo: El presente estudio buscó analizar la evidencia científica existente hasta la fecha sobre los efectos adversos del uso indiscriminado de cloroquina, hidroxiclороquina y azitromicina en la pandemia de COVID-19. Material y Método: Esta fue una revisión de literatura integradora con las bases de datos LILACS, PUBMED/MEDELIN y SCIELO, entre 2019 y 2022. Se identificaron 75 artículos, de los cuales 10 fueron utilizados en la elaboración del trabajo. Evidencia científica sobre la efectividad de los medicamentos cloroquina, hidroxiclороquina y azitromicina en el tratamiento del COVID-19 es escaso, debido a la rápida propagación e instalación de la pandemia en todo el mundo. Es necesario realizar ensayos clínicos pragmáticos con un mayor número de pacientes para analizar la eficacia de la lucha contra el coronavirus y la seguridad del uso de estos fármacos.

**Palabras clave:** Pandemia; COVID-19; Efectos adversos; Cloroquina; Hidroxiclороquina; Azitromicina.

## 1. Introdução

No final de 2019, ocorreu um surto em Wuhan, província de Hubei, China, que matou mais de 3 milhões de pessoas em todo o mundo (Senhoras, 2020; Segata, 2020). Inicialmente, devido a complicações respiratórias, a doença foi associada à pneumonia de causa desconhecida, na qual uma proporção dos indivíduos infectados desenvolveu síndrome respiratória aguda grave, muitas vezes irreversível, levando à morte, associada ao coronavírus conhecido como Sars-Cov2, que desencadeia a doença denominada COVID-19 (Da Silva et al. 2020).

Após o surto inicial de SARS-CoV-2, iniciaram pesquisas científicas em todo o mundo para descobrir vacinas e tratamentos eficazes para prevenir infecções ou controlar casos graves. Muitas pessoas, nesse cenário de pandemia, estão aderindo à automedicação, com a intenção de trazer benefício na melhora de um quadro de saúde. As plataformas de mídia social estão divulgando os chamados “Kit Covid” promete prevenir e curar a doença e utilizados de forma equivocada e dentre os mais utilizados e comentados estão a cloroquina, hidroxiclороquina, azitromicina, ivermectina, corticóides e vitaminas (Secoli et al., 2019; Silva et al & Xavier et al., 2020). Tais informações têm gerado confusão e medo na população, levando ao aumento da demanda por esses medicamentos, estocagem, automedicação e escassez dos mesmos (Malik et al., 2020 & Alves, 2021). Despertando o uso indiscriminado e a automedicação pelo público em geral em meio a temores de pandemia provocaram a morte de uma pessoa nos EUA por uso excessivo da droga nas notícias, relatadas pela CNN em 21 de março (Waldep, 2020).

O abuso de substâncias é um grande problema de saúde pública. Apesar de ser vendido sob prescrição médica e ser rigorosamente controlado, sabe-se que o uso dessas substâncias ocorre muitas vezes sem qualquer orientação profissional e é obtido de forma ilegal no mercado negro. Para pacientes com doenças como lúpus e artrite reumatoide para as quais a cloroquina e a hidroxiclороquina são usadas oficialmente, a falta do medicamento se tornou uma realidade (Mahase, 2020).

Segundo a FDA & Ruiz (2021) O uso indiscriminado desses medicamentos sem supervisão expõe a população a reações adversas

graves e, no caso de antibióticos, levam ao surgimento de resistência bacteriana, reações adversas a medicamentos (RAMs) são consideradas um grave problema de saúde pública e contribuem para o aumento da morbimortalidade e de gastos para o paciente e sistemas de saúde. As RAMs podem prolongar o tempo da internação do paciente, agravando ainda mais a busca por leitos para novos pacientes infectados. No dia 27 de março uma nota informativa, publicada pelo Ministério da Saúde, justificava o uso da cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19 (Brasil, 2020). Anvisa no dia 27 de março divulgou a liberação de pesquisas com uso de hidroxiclороquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19) com casos leves e moderados, e para avaliação da segurança e eficácia clínica desses fármacos em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus Sars-CoV-2 pacientes graves (Anvisa, 2020).

Dados preliminares de estudos in vitro estabeleceram a atividade antiviral dos medicamentos cloroquina e hidroxiclороquina, associados a antibióticos macrolídeos, como a azitromicina, e que têm sido recomendados como tratamentos

medicamentosos contra SARS-CoV-2 em alguns países. Embora esses medicamentos funcionem para outras doenças, seu uso nesta pandemia é experimental e mesmo o uso compassivo pode trazer riscos à saúde devido ao potencial de efeitos adversos, especialmente cardiotoxicidade (Borba, 2020). Apesar das investigações intensivas, ainda não existem medicamentos seguros e eficazes baseados em fortes evidências científicas contra o SARS-CoV-2. Atualmente, o único medicamento aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento do COVID-19 é o medicamento antiviral remdesivir (National Institutes of Health, 2021). Portanto, há uma falta de evidências para tirar conclusões firmes sobre opções de tratamento seguras e eficazes (Chauhan & Thakur, 2021).

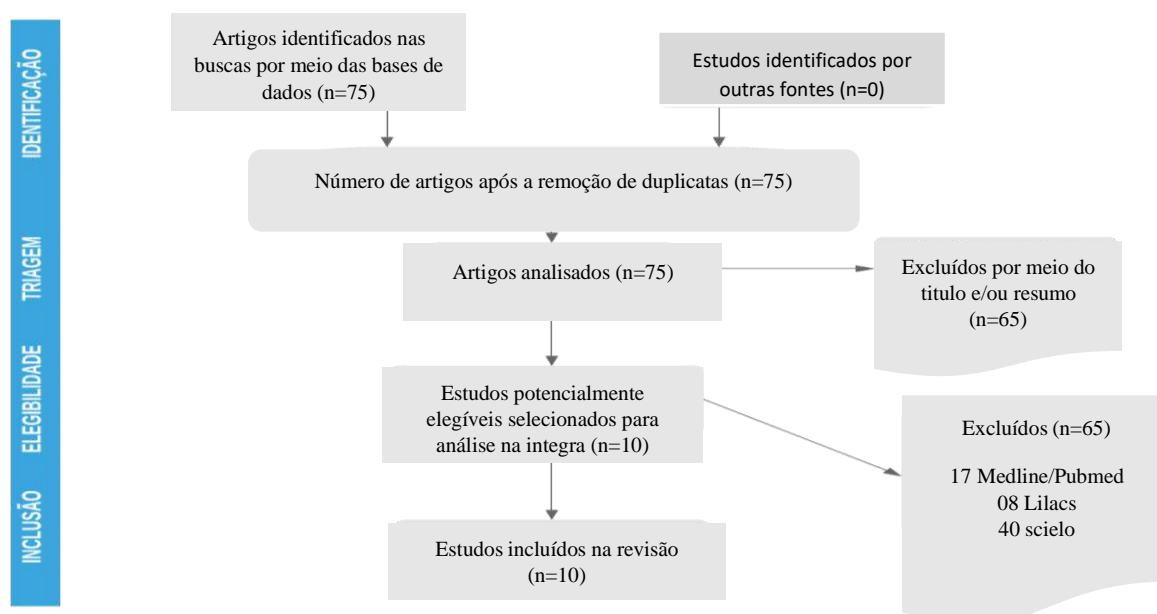
Diante desse contexto, objetivamos realizar um estudo de revisão baseado nas evidências científicas existentes até o presente momento sobre uso indiscriminado da cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina na pandemia da COVID-19.

## 2. Metodologia

Esta pesquisa caracteriza-se como uma revisão integrativa de literatura, com abordagem qualitativa, desenvolvida através de material previamente elaborado. O método utilizado baseia-se na técnica exploratória de análise do conteúdo de livros, revistas e outros materiais publicados (Gil, 2019). O objetivo deste tipo de estudo é sintetizar o conteúdo de vários materiais e analisar criticamente as informações obtidas. Três plataformas digitais foram utilizadas para a coleta de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* - MEDLINE/PUBMED, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS e *Scientific Electronic Library Online* - SciELO, com base em estudos publicados entre 2019 e 2022. A pesquisa foi realizada no intervalo de tempo de fevereiro a junho de 2022, com os seguintes descritores como fonte: “uso indiscriminado antibióticos” azitromicina” “hidroxicloroquina” “cloroquina” “Pandemia COVID-19” e “Efeitos adversos”.

Foram adotados os seguintes critérios de exclusão: trabalhos que não corresponderam ao objetivo da pesquisa, não estavam disponibilizados na íntegra, sem a temática abordada e repetidos nas bases de dados, ou que estavam fora do período temporal demarcado. Os critérios de inclusão: caracterizamos artigos originais, completo e gratuito que tivessem foco no estudo de efeitos adversos pelo uso indiscriminado, da cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina na pandemia da COVID-19, publicados nos idiomas inglês e português. Ao final obteve-se 10 artigos para compor a revisão integrativa. (Figura 1).

**Figura 1** – Ilustração representativa do processo metodológico da revisão integrativa da literatura.



Fonte: Autores.

### 3. Resultados e Discussão

Diante dos resultados encontrados após os critérios de exclusão e inclusão, desenvolveu-se um quadro com as características dos principais artigos selecionados, como descrito a seguir no Quadro 1:

**Quadro 1.** Características dos artigos analisados.

AUTOR, ANO	TÍTULO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Brasil,2020	Ocorrência de automedicação na pandemia da COVID-19: uma revisão integrativa da literatura	Verificar a prevalência, riscos e fatores que levam a realização da automedicação.	Evidenciaram que a população buscou a automedicação como um meio de solução rápida e fácil para a doença, visto que ela é letal e tem uma morbidade considerável.
Chen Y, et.al,2020	Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19. O que sabemos até o momento?	Identificar as evidências científicas existentes até sobre a efetividade do uso da cloroquina, da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da afecção pelo coronavírus.	É necessário a realização de ensaios clínicos pragmáticos, envolvendo um número maior de pacientes, para que seja possível analisar a efetividade no combate ao coronavírus, bem como a segurança do uso desses fármacos.
FDA,2021	Medicamentos na pandemia da COVID-19: Análise da comercialização de azitromicina, hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida no Brasil.	avaliar o impacto da comercialização dos medicamentos azitromicina, hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida no Brasil durante o período pandêmico da COVID-19 de 2020.	Os resultados evidenciaram que, entre os medicamentos investigados, a azitromicina foi a mais comercializada no país, seguida da hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida.
Imoto,2020	A influência midiática para automedicação do novo coronavírus: revisão literária	identificar os motivos da automedicação durante a pandemia do coronavírus e os principais riscos da utilização de medicamentos sem prescrição médica.	Durante a pandemia do novo coronavírus, várias falsas notícias apontam medicamentos milagrosos para tratar a doença da COVID – 19, porém, são cientificamente ineficazes e pouco provados.
Kalil,2020	Mapeamento de buscas eletrônicas dos medicamentos mais populares na pandemia da COVID-19 no Brasil	mapear as buscas eletrônicas dos medicamentos mais populares na pandemia da COVID-19 no Brasil.	A população brasileira realizou buscas eletrônicas com os cinco medicamentos investigados, porém houve predomínio da cloroquina e ivermectina.
Mercurio et al., 2020	Os riscos da automedicação por hidroxicloroquina frente a Pandemia de COVID-19.	Descrever as reações e interações medicamentosas da HCQ, descrevendo os riscos inerentes a automedicação durante a pandemia.	Os resultados mostraram que a HCQ apresenta reações adversas graves podendo inclusive levar a óbito, além de não apresentar até este momento eficácia comprovada na cura da COVID-19.
Saleh et al. (2020),	Avaliação de segurança de medicamento <i>off-label</i> utilizados no tratamento da	Analisar as principais reações adversas dos medicamentos utilizados de forma <i>off-label</i> no	Os estudos apontam para a falta de evidências conclusivas aos benefícios e a segurança das intervenções terapêuticas contribuindo para a
	COVID-19: revisão sistemática	tratamento da COVID -19.	morbidade e mortalidade de pacientes com COVID-19.
Souza et al,2021	Pandemia do SARS-COV2: uma revisão integrativa sobre os principais medicamentos, aprovados ou em fase de estudos, que podem ser utilizados no tratamento da COVID-19.	Objetivo levantar publicações científicas que evidenciam quais medicamentos podem ser sugeridos no tratamento da COVID-19.	Apesar do esforço da comunidade científica, não há um tratamento específico para bloquear a replicação viral, o que existem são medicamentos que auxiliam no tratamento dos sintomas da doença.
Woo,2020	Indicação e uso de azitromicina no tratamento do COVID-19: revisão da literatura.	Fornecer evidências, de forma sistemática, quanto a indicação e uso da azitromicina no tratamento da COVID19.	Azitromicina é um antibiótico da classe dos macrolídeos que possui ação imunomoduladora e desta forma, apresenta-se indicação e uso farmacológico no tratamento da COVID-19.
Xavier et al., 2020	Perfil de uso de medicamentos e automedicação, em uma população universitária, frente a pandemia da Covid-19	avaliar o perfil de uso de medicamentos, em uma população universitária, frente a Pandemia da Covid-19. O	Obteve-se total de 59 acadêmicos que responderam a pesquisa, onde 84,75% realizam a automedicação e acreditam nos medicamentos sem eficácia comprovada, inclusive alguns fizeram uso, que estão sendo divulgados pela mídia e pelo meio político.

Fonte: Autores (2022).

Em meio ao caos da pandemia, poucos remédios demonstraram algum efeito em combatê-la. Nesse período, medicamentos falharam, outros seguem em testes, e alguns medicamentos, aparentemente, diminuem a gravidade dos casos mais graves de COVID-19. Assim, diante da ausência de medicações específicas ou vacinas em quantidade suficiente, a alternativa para evitar o colapso dos sistemas de saúde, consiste em aliar política de isolamento social a testagem da população. Alguns medicamentos têm sido apresentados como a solução no combate à doença, porém, o uso de medicamentos sem fortes evidências que comprovem seus benefícios pode gerar riscos à saúde e consequências irreversíveis para a saúde do paciente. (Souza et al., 2021).

De acordo com Gimenes et al. (2019), de forma mais abrangente, os fatores que influenciam a prática da automedicação são: a falta de acesso a serviços de saúde e a propaganda feita sobre os medicamentos livres de prescrição. Já durante a pandemia da COVID-19 o que levou (e leva) a sociedade a cometer essa prática é a prevenção do vírus, uma busca pela melhora dos sintomas ou até mesmo a cura. Contudo, esses noticiários também se valorizam no critério consequências, no qual retratam as preocupações de especialistas com o uso indiscriminado do medicamento, como o fato de provocar uma mudança cultural e fortalecimento da medicalização, a ponto de reduzir as estratégias de prevenção e transmissão da COVID-19 (Limaye, 2020). Esse fenômeno se desdobrou em divulgação de canais que estimularam práticas que sobrepujaram ao conhecimento científico e intensificaram o comércio medicamentoso, com crescimento da demanda por medicamentos sem indicação comprovada (off.label). Tais medicamentos levantam importantes preocupações, em relação ao risco de toxicidade e principalmente ao esgotar estoques e prejudicar pessoas que realmente necessitam, como ocorreu em vários países do mundo, inclusive no Brasil. (Kalil, 2020).

A cloroquina e hidroxicloroquina são medicamentos utilizados no tratamento da malária, doenças reumatológicas e lúpus (De Freitas et al., 2021). Entretanto, devido a divulgação de informações sobre estudos envolvendo a cloroquina e hidroxicloroquina como tratamento para a COVID-19, teve-se um aumento expressivo nas vendas desse fármaco, em 2019 foi vendido 55 milhões de caixas contra 91,6 milhões de caixas no ano de 2020 (Melo et al., 2020).

Ferner et al, 2020; Duan et a 2020; Mizusaki et al, 2020, relatam que a hidroxicloroquina, apresenta reações adversas cutâneas, hepáticas e arritmia ventricular, principalmente quando associada à azitromicina.

Estudos de Barbosa et al. (2020) explicou que os pacientes que receberam hidroxicloroquina tiveram maior necessidade de suporte ventilatório, maior risco de intubação e piora das taxas de conversão de neutrófilos para linfócitos. Nenhum benefício foi observado na mortalidade, linfopenia ou renovação do sistema imunológico. Estudos de Borba et al. (2020), embora em andamento, relatou que não foi observada atividade antiviral da cloroquina ao final do tratamento, exceto pela redução da carga viral nas secreções respiratórias.

O estudo de Liu (2020) levantou a hipótese de que vários medicamentos, incluindo a cloroquina, um medicamento usado para tratar malária e reumatismo, demonstraram inibir o SARS-CoV-2 in vitro. Um análogo da cloroquina, a hidroxicloroquina, mostrou atividade in vitro contra o SARS-CoV, especialmente em combinação com o medicamento azitromicina.

Estudo observacional em Boston e Massachusetts no ano de 2020 analisou o risco do uso de HCQ em 90 pacientes com COVID-19 e outras comorbidades. Na análise realizada, 10 apresentaram potenciais reações adversas medicamentosas que exigiram a descontinuação do medicamento, dentre essas destacam-se: náuseas refratárias, torsades de pointes (tipo de taquicardia ventricular) e hipoglicemia (Mercurio et al., 2020).

Azitromicina é um antibiótico da classe dos macrolídeos, cuja característica principal dessa classe é sua estrutura, com a presença de um anel de lactona, em que a azitromicina é obtida de forma semi-sintética (Rang et al., 2016). Esse fármaco é utilizado em algumas doenças pulmonares e da bronquite viral, apresentando, além da ação antibacteriana, ação anti-inflamatória, antineutrofílica e antiviral (Solé et al., 2020). Devido suas ações, algumas pesquisas incluíram a azitromicina no tratamento de

pacientes de COVID-19, principalmente pela sua ação antiviral, inibindo a replicação viral, fazendo com que as vendas dessa elevassem em 30,8%, durante a pandemia (Menezes et al., 2020).

Dado o contexto da pandemia, a azitromicina é amplamente utilizada, motivada por propostas de vinculação do medicamento a corticosteroides, antimaláricos, antirretrovirais ou antiparasitários. Por estar envolvido nos mecanismos reguladores das respostas inflamatórias e na atividade imunomoduladora, sugere-se a redução indireta das complicações causadas pelo Sars-Cov-2 para evitar infecções secundárias (Galvão, 2021).

Macolino et ai. (2021) publicaram resultados de uma coorte de 2.054 pacientes diagnosticados com Sars-Cov-2 que foram internados em 25 hospitais no Brasil entre março e setembro de 2020, mostrando que 90% dos pacientes fez uso de antibióticos e 77% dos pacientes internados com azitromicina, sugerindo uso excessivo de antibióticos em pacientes brasileiros com COVID-19. No Quadro 2 encontra-se o nome do autor, ano, banco de dados, medicamentos utilizados ao tratamento, número de pacientes, intervenções farmacoterapêuticas e reações adversas.

**Quadro 2 – Intervenções farmacoterapêuticas e reações adversas tratamento do COVID-19.**

Autor/ Ano/ Banco de dados	Medicamentos	Pacientes	Intervenções farmacoterapêuticas	Reações adversas
Borba et al., 2020.	cloroquina	81pacientes	(600 mg CQ duas vezes ao dia por 10 dias) e (450 mg duas vezes ao dia no dia 1 e uma vez ao dia por 4 dias).	Prolongamento do intervalo QT e problemas cardíacos graves
Self WH, et al., 2020	Hidroxicloroquina	479 pacientes	Hidroxicloroquina (400 mg duas vezes ao dia para 2 doses, depois 200 mg duas vezes ao dia para 8 doses)	Prolongamento do intervalo QT, transtorno convulsivo, cardiomiopatia, dor no peito, infarto do miocárdio, náusea, vômito entre outras.
Boulware et al., 2020	Hidroxicloroquina	821pacientes	Dentro de 4 dias receberam placebo ou hidroxicloroquina (800 mg uma vez, seguido de 600 mg em 6 a 8 horas, depois 600 mg por dia por 4 dias adicionais).	Náusea ou estômago embrulhado, mudanças visuais, reação alérgica, dor de cabeça, reação cutânea.
Gautret, et al., 2020.	Hidroxicloroquina e azitromicina	80 pacientes	Combinação de 200 mg de sulfato de hidroxicloroquina oral, 3 x 1 dia durante dez dias, combinada com azitromicina (500 mg em D1 seguido de 250 mg por dia durante os quatro dias seguintes).	Prolongamento do intervalo QT, náusea, vômito, diarreia e visão turva.
Cavalcante et al., 2020.	Hidroxicloroquina e azitromicina	507 pacientes	Hidroxicloroquina em uma dose de 400 mg 2 vezes ao dia por 7 dias (grupo de hidroxicloroquina sozinha), ou um dose de 400 mg 2 vezes ao dia mais azitromicina na dose de 500 mg 1 vez ao dia durante 7.	O prolongamento do intervalo QT e níveis altos das enzimas hepáticas.
Million et al., 2020.	Hidroxicloroquina e azitromicina	1061 pacientes	HCQ (200 mg três vezes ao dia por dez dias) + AZ (500 mg no 1 dia e seguido de 250 mg por dia nos próximos quatro dias).	Gastrointestinais ou cutâneos, dor de cabeça, insônia e visão turva.
Hsia et al., 2020.	Hidroxicloroquina, cloroquina e azitromicina.	105 pacientes	Recebeu cloroquina (250 mg ou 500 mg), hidroxicloroquina (400 mg) e / ou azitromicina (250 mg ou 500 mg).	Prolongamento QT, e problemas cardíacos
Saleh et al., 2020.	Hidroxicloroquina, cloroquina e azitromicina.	201pacientes	Cloroquina 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 1 dia seguido de 500 mg por via oral uma vez ao dia por 4 dias, hidroxicloroquina 400 mg por via oral duas vezes ao dia por 1 dia seguido de 200 mg por via.	O prolongamento do intervalo QT e problemas cardíacos.

Fonte: Autores.



### **Cloroquina**

Em estudo tratado com cloroquina 600 mg, observou-se que altas doses não são recomendadas para pacientes graves com COVID-19, principalmente associadas a outros medicamentos, pois o metabolismo do medicamento é degradado lentamente, dificultando sua distribuição, além disso, as enzimas CYP hepáticas ligam-se lentamente à biotransformação, tornando um risco potencial à toxicidade. Essa terapia medicamentosa bloqueia os canais de potássio, aumenta o prolongamento do intervalo QTc e causa problemas cardíacos. Portanto, 10 dias de tratamento tiveram maior frequência de toxicidade e letalidade (63,6,0%), afetando principalmente o prolongamento do intervalo QTc ( $\geq 500$  ms) e taquicardia ventricular. No grupo de baixa dose, que recebeu 450 mg duas vezes ao dia, o tratamento medicamentoso teve menor taxa de letalidade (36,4%) e menos efeitos adversos (18,9%). Os autores não aprovaram a intervenção para tratamento com altas doses, observando que os efeitos adversos superam os benefícios (Borba et al., 2020).

Estudos in vitro Wang, (2020) demonstraram algum efeito da cloroquina contra o novo coronavírus, 3 intermediada pela glicosilação dos receptores celulares de SARS-CoV e pelo aumento do pH endossômico, bloqueando a invasão celular pelo vírus. Além dessa atividade antiviral, a cloroquina, tradicionalmente um imunomodulador, emergiu como promissora no tratamento da pneumonia que se instala em torno de uma semana após o início dos sintomas.

### **Hidroxicloroquina**

Em um estudo randomizado de pacientes hospitalizados com doença respiratória relacionada à COVID-19, receberam inicialmente 2 doses de 400 mg de hidroxicloroquina duas vezes ao dia por 12 a 12 horas, seguidas de 2 doses de 200 mg duas vezes ao dia, por 12 a 12 horas por 5 dias. 14,0% dos pacientes desenvolveram QTc maior que 500 ms dentro de 24 a 48 horas, manifestando citopenia, elevação da aspartato aminotransferase plasmática, parada cardíaca, hipoglicemia sintomática, taquiarritmias ventriculares e convulsões. Os autores não apoiam o uso intervencionista do medicamento hidroxicloroquina para tratar COVID-19 em adultos hospitalizados. (Self et al. 2020).

A hidroxicloroquina (HCQ), derivada da cloroquina, tem efeitos terapêuticos semelhantes e menos efeitos adversos, sendo amplamente utilizada em doenças autoimunes. Os primeiros ensaios clínicos com a HCQ, no tratamento do COVID-19, reforçaram um aparente benefício e encorajaram a sua aprovação para estudos clínicos por órgãos regulatórios nacionais e internacionais (FDA, 2020)

#### **3.1 Hidroxicloroquina e azitromicina**

Estudo observacional, não controlado e não comparativo de 80 pacientes com associação de hidroxicloroquina e azitromicina, apresentou casos de náusea ou vômito (n=2), diarreia (n=4) e visão turva (n=1), de qual o risco de prolongamento do QTc (460 e 500 ms), foi observado por infectologistas e cardiologistas, interrompido quando a onda do eletrocardiograma mostrou anormalidade e o nível do ionograma, o nível de potássio sérico aumentou, o estudo relatou que as reações adversas foram raras e leves (Gautret et al. 2020).

Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto, de três grupos e controlado, evidenciou reações adversas graves no tratamento com hidroxicloroquina em associação com azitromicina, sendo este: embolia pulmonar (n = 2), prolongamento do QTc (n= 1), infarto do miocárdio (n= 1) e hemorragia da parede abdominal (n=1), em pacientes que receberam apenas hidroxicloroquina, os eventos adversos graves foram: bradicardia (n= 1) e pneumotórax (n= 1); no grupo que não recebeu hidroxicloroquina nem azitromicina, os eventos adversos graves foram bradicardia (n= 1) e vômitos graves (n= 1). Os autores ressaltaram que não encontraram resultados significativos na utilização do tratamento padrão da hidroxicloroquina sozinho ou associado durante 15 dias, notando também, que hidroxicloroquina com azitromicina ou isoladamente tiveram mais reações

adversas com prolongamento do intervalo QTc e elevação dos níveis de enzimas hepáticas do que os pacientes que não receberam nenhum dos dois medicamentos. (Cavalcanti et al., 2020).

### 3.2 Hidroxicloroquina, cloroquina e azitromicina

Em dois estudos Hsia et al., (2020) relata que as intervenções com cloroquina, hidroxicloroquina com e sem azitromicina resultaram no prolongamento QTc  $\geq 60$  ms e valor basal o QTc  $\geq 500$  apresentando maiores chances de mortalidade comparado ao que não utilizava os medicamentos.

Segundo Saleh et al. (2020), a utilização dessa farmacoterapia manifestou taquicardia ventricular, fibrilação atrial com maior frequência, é necessária uma investigação mais aprofundada desta terapia combinada, principalmente que evidencie eficácia e segurança no tratamento a pacientes da COVID-19, Imoto et al. (2020), constata em sua pesquisa que não existem dados suficientes que comprove a eficácia da cloroquina e da hidroxicloroquina contra o novo coronavírus, além de que os pacientes com COVID – 19 que utilizarem tais medicamentos de forma inadequada pode manter mesmo prejudicar a própria saúde.

## 4. Considerações Finais

Verificou-se na bibliografia que apesar do esforço da comunidade científica, que ainda não existe tratamento específico para bloquear a replicação viral, o que existem são medicamentos que auxiliam no tratamento dos sintomas da doença. O uso de alguns medicamentos na pandemia deve ser sempre ressaltado, devida a falta de opções no tratamento de casos graves. Diante das informações observa-se um alto potencial no consumo indiscriminado dos medicamentos cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina no período da situação mais crítica da pandemia da COVID-19 ,principalmente do antibiótico azitromicina. Tais dados auxiliam para elaborar as estratégias publicas futuras, que são coordenadas por autoridades sanitárias, que iram levar adequadamente as informações a população geral e aos profissionais de saúde sobre os riscos do uso de medicamentos sem segurança e eficácia comprovada contra o SARS- CoV-2.

Devido à rápida disseminação e disseminação da pandemia em todo o mundo, a literatura científica sobre a eficácia dos medicamentos relacionados à azitromicina (ou não relacionados) cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19 é escassa e divergente. ensaios clínicos envolvendo mais pacientes para analisar a eficácia contra o coronavírus e a segurança do uso desses medicamentos se faz necessária. Enfatiza-se que pesquisas devem continuar sendo realizadas para garantir e confirmar que os benefícios desses fármacos sejam maiores que os diversos e sérios efeitos colaterais que estão sendo evidenciados. Neste momento, quando há crescimento de novos casos e muitas internações, apenas a vacinação em massa poderá ter um impacto na redução de mortes e internações em intervalo curto. Nesse sentido, programas de vacinação são agentes poderosos e, em virtude do extraordinário progresso da ciência, já dispomos desse recurso.

Por conseguinte, sugere-se medidas para evitar o uso indiscriminado de medicamentos, como orientações por profissionais da saúde, campanha educativas mostrando os perigos da automedicação sem prescrição de um profissional habilitado, assim como a busca por novos metabólitos ativos contra diferentes micro-organismos patogênicos devem ser ativas e contínuas.

## Referências

- Alves, L. (2021). Brazilian ICUs short of drugs and beds amid COVID-19 surge. *Lancet* (London, England), 397(10283), 1431–1432. Assessoria de Comunicação Anvisa. Covid-19: liberada pesquisa com hidroxicloroquina [Internet]. Brasília: Anvisa.
- Borba, M.G.S., Val, F.F.A., Sampaio, V.S., Alexandre, M.A.A., Melo, G.C., Brito, M. et al. (2020). Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. (3),208857.



- Barbosa, J., Kaitis, D., Freedman, R, Le, K., Lin, X (2020). Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A QuasiRandomized Comparative Study. *N Engl J Med* [https://covid19.afpikerala.in/doc/NEJM\\_Clinical%20Outcomes%20of%20Hydroxychloroquine%20in%20Patients%20Clinical%20with%20COVID19.pdf](https://covid19.afpikerala.in/doc/NEJM_Clinical%20Outcomes%20of%20Hydroxychloroquine%20in%20Patients%20Clinical%20with%20COVID19.pdf)
- Chauhan, V., & Thakur, S. (2021). State of the Globe: The Frenzy of Self-Medication, Cocktail Regimens and Everchanging Guidelines on SARS-CoV-2. *Journal of global infectious diseases*, 13(2), 65–66.
- Chen, Y., Li. L. (2020). SARS-CoV-2: virus dynamics and host response. *Lancet*, 399(20): 30235-8. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30235-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30235-8)
- De-Freitas-Silva., Alcía-De-Jesus., Jefferson-Silva-Pinho., Rodrigues, Juliana-Lima-Gomes.(2021). automedicação na pandemia do novo coronavírus. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*.7(4), 938-943.
- Da-Silva., Davi -Porfirio., Dos-Santos., Igor- Michel- Ramos., Dos-Santos-Melo., Viviane. (2020). Aspectos da infecção ocasionada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARSCoV-2) /Aspects of Coronavirus infection caused by Severe Acute Respiratory Syndrome 2 (SARSCoV-2). *Brazilian Journal of Health Review*. 3(2), 3763-3779.
- Galvão., Izabelli. & Cristiane-da-Silva. (2021). Resistência bacteriana: uma investigação genômica baseada em mecanismos de resistência contra a azitromicina (2019-2021). Trabalho de Conclusão de Curso. *Universidade Federal do Rio Grande do Norte*.
- Imoto, A. M., Gottems, L. B. D., Castelo Branco, H. P., Santana, L. A., Monteiro, O. L. R., Fernandes, S. E. S., & Amorim, F. F. (2020). Cloroquina e Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19: Sumário de Evidências. *Comunicação em Ciências da Saúde*.
- Kalil, A. C. (2020). Treating COVID-19 Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *jama*. 323(19),1897-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4742>.
- Liu, J., Cao, R., Xu, M., Zhang, H., Hu, H., Li, Y, et al. (2020). Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARSCoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. doi: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>.
- Limaye, R.J., Sauer, M., Ali, J, Bernstein, J., Wahl, B, Barnhill, A., et al. (2020). Building trust while influencing online COVID-19 content in the social media world. *Lancet Digit Health*.2(6):e277-8. [https://doi.org/10.1016/S2589.7500\(20\)30084.4](https://doi.org/10.1016/S2589.7500(20)30084.4).
- Malik, M., Tahir, M. J., Jabbar, R., Ahmed, A., & Hussain, R. (2020). Self-medication during Covid-19 pandemic: challenges and opportunities. *Drugs & therapy perspectives: for rational drug selection and use*, 1(3).
- Mercurio, N. J. et al. (2019). Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *jama Cardiology*. 1(6), 5.
- Ministério-da-Saúde (BR). (2020). Nota Informativa No 5/2020-DAF/SCTIE/MS [Internet]. Brasília: *Ministério da Saúde*. Processo no 25000.042783/202081.
- Mahase, E. (2020). Covid-19: six million doses of hydroxychloroquine donated to US despite lack of evidence. *BMJ*. 368. [10.1136/bmj.m1166](https://doi.org/10.1136/bmj.m1166).
- Marcolino, M. S., Ziegelmann, P. K., Souza-Silva, M. V., Nascimento, I. J. B., Oliveira, L. M., Monteiro, L. S., & dos Santos, V. B. (2021). Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *International Journal of Infectious Diseases*, 107, 300-310.
- National-Institutes, of Health COVID-19. (2019). Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- Segata & Jean. (2020). Covid-19: escalas da pandemia e escalas da antropologia. *boletim cientistas sociais e o coronavírus*.
- Senhoras & Eloi-Martins. (2020). Coronavírus e o papel das pandemias na história humana. *Boletim De Conjuntura (BOCA)*. 1(1), 31-34.
- Silva., Jéssica-Pacheco., Batista & Larissa-de-Oliveira (2020). Impactos da automedicação em tempos de pandemia COVID-19.
- Souza, A. S. R., Amorim, M. M. R., Melo, A. S. O., Delgado, A. M., Florêncio, A. C. M. C. C., Oliveira, T. V., Lira, L. C. S., Sales, L. M. S., Souza, G. A., Melo, B. C. P., Morais, I., & Katz, L. (2021). Aspectos gerais da pandemia de COVID-19. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 21(1), 29-45.
- Secoli & Silvia- Regina et al. Tendência da prática de automedicação entre idosos brasileiros.
- U.S. Food-and-Drug-Administration. (FDA). (2019). Coronavirus Disease 2019 (COVID - 19). Available from: <https://www.fda.gov/news-events/pressannouncements/coronavirus-covid-19-update-daily-roundup-march-30-2020>.
- Xu, X., Chen, P., Wang, J., Feng, J., Zhou, H., Li, X., et al.(2020). Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modelling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China* 63(3):457460. doi: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>.
- Xavier & Myllena-Alves et al. (2020) A efetividade da Ivermectina® na atenuação de vírus de RNA: uma alternativa para enfrentar o SARS-CoV-2. *Brazilian Journal Of Development*. 6(7), 47400-47411.
- WHO. (2020). Recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients: World Health Organization. <https://www.who.int/newsroom/featurestories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patientsroom/featurestories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>.
- Waldrop, T., Alsup, D., McLaughlin, E.C. (2020). Fearing coronavirus, Arizona man dies after taking a form of chloroquine used to treat aquariums. *CNN, Phoenix. CNN Health*. <<https://edition.cnn.com/2020/03/23/health/arizona-coronavirus-chloroquine-death/index.html>>.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J. et al. (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 323(11),1061-9.