

Perfil de vendas e de notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados a hidroxicloroquina e a cloroquina durante a pandemia da COVID-19

Profile of sales and notifications of suspected adverse events related to hydroxychloroquine and chloroquine during the COVID-19 pandemic

Perfil de ventas y notificaciones de sospechas de eventos adversos relacionados con la hidroxicloroquina y la cloroquina durante la pandemia de COVID-19

Recebido: 10/01/2023 | Revisado: 24/01/2023 | Aceitado: 25/01/2023 | Publicado: 30/01/2023

Nathalia Oliveira Martins

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4682-0875>
Instituto Cultural Newton Paiva Ferreira, Brasil
E-mail: nathaliaomartins@outlook.com

Carina de Moraes Neves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8759-9559>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: carinamneves@gmail.com

Cristiane de Paula Rezende

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7457-4187>
Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil
E-mail: cris7paula@gmail.com

Resumo

O presente trabalho teve como objetivo descrever o perfil de vendas de hidroxicloroquina e de notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados à cloroquina e à hidroxicloroquina durante a pandemia da COVID-19. Trata-se de um estudo descritivo que utilizou dados extraídos do Painel de vendas de medicamentos industrializados e do Painel de notificações de farmacovigilância. Foram vendidas 1.862.978 caixas de hidroxicloroquina entre 01/04/2020 a 31/08/2021, sendo que em média 109.586 caixas foram vendidas por mês (mediana=110.318; mínimo=72.042; máximo=187.752). Em relação às notificações, foram realizadas 1.064 notificações que envolviam cloroquina ou hidroxicloroquina entre 01/03/2020 a 31/08/2021. Mais da metade delas (n=617;57,8%) foram documentadas até junho de 2020, enquanto que apenas 40 foram registradas entre janeiro a agosto de 2021. Esses achados estão condizentes com as evidências científicas, visto que estudos *in vitro* e preliminares, publicados no início da pandemia, encontraram resultados promissores a respeito do uso desses medicamentos. Contudo, em meados de 2020, estudos mais robustos apontaram que esses agentes não eram eficazes para tratar nem prevenir a COVID-19, além de serem pouco seguros para o paciente. Diante disso, certamente, declinou-se o uso desses medicamentos em hospitais brasileiros. Tal fato justifica a redução do número de notificações envolvendo esses medicamentos, uma vez que a detecção e notificação de eventos adversos, frequentemente, ocorrem no âmbito hospitalar, onde o paciente é monitorado constantemente. Porém, o perfil de vendas se manteve elevado durante o período avaliado. Isso denota o quanto que o incentivo social e político influenciou os brasileiros a usarem esses medicamentos.

Palavras-chave: Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; Comercialização de produtos; Hidroxicloroquina; Cloroquina; COVID-19.

Abstract

The goal of this study is to describe the profile of hydroxychloroquine sales and reports of suspected adverse events related to chloroquine and hydroxychloroquine during the COVID-19 pandemic. This is a descriptive study which data were extracted from the Industrialized Drug Sales Panel and the Pharmacovigilance Notification Panel. The results show that 1.862.978 boxes of hydroxychloroquine were sold in the period of April 01,2020 to August 31,2021, with an average of 109.586 boxes sold per month (median=110.318; minimum=72.042; maximum=187.752). Also, 1.064 notifications involving chloroquine or hydroxychloroquine were realized in the period of March 01,2020 to August 31, 2021 and more than half of them (n=617.57.8%) were documented by June 2020, while only 40 were recorded in January/2021 to August/2021. These findings were correlated with scientific evidence, as *in vitro* and preliminary studies, published at the beginning of the pandemic, found important results regarding the use of these medications to treat COVID-19. However, in mid-2020, more robust studies indicated that these agents were not effective in treating or preventing COVID-19, and to being unsafe for the patient. Consequently, the use of these drugs in Brazilian hospitals had declined. This fact justified the reduction of notifications involving these drugs, since

the detection and notification of adverse events often occur in the hospital environment, where the patient is constantly monitored. Despite the evidence that hydroxychloroquine is not effective to prevent/treat COVID-19, the sales profile remained high during the period evaluated indicating how the social and political incentive influenced Brazilians to use these medications.

Keywords: Drug-related side effects and adverse reactions; Products commerce; Hydroxychloroquine; Chloroquine; COVID-19.

Resumen

Este estudio tuvo como objetivo describir el perfil de las ventas de hidroxiclороquina y los informes de presuntos eventos adversos relacionados con la cloroquina y la hidroxiclороquina durante la pandemia de COVID-19. Se trata de un estudio descriptivo que utilizó datos extraídos del Panel de Venta de Medicamentos Industrializados y del Panel de Notificaciones de Farmacovigilancia. Se vendieron un total de 1 862 978 cajas de hidroxiclороquina entre el 1 de abril de 2020 y el 31 de agosto de 2021, con un promedio de 109 586 cajas vendidas por mes (mediana = 110 318; mínimo = 72 042; máximo = 187 752). En cuanto a las notificaciones, se realizaron 1.064 notificaciones relacionadas con la cloroquina o la hidroxiclороquina entre el 01/03/2020 y el 31/08/2021. Más de la mitad de ellos (n=617;57,8%) fueron documentados a junio de 2020, mientras que solo 40 fueron registrados entre enero y agosto de 2021. Estos hallazgos son consistentes con la evidencia científica, como estudios in vitro y preliminares, publicados a principios de la pandemia, encontró resultados prometedores en cuanto al uso de estos fármacos. Sin embargo, a mediados de 2020, estudios más sólidos demostraron que estos agentes no eran efectivos para tratar o prevenir el COVID-19, además de ser inseguros para el paciente. En vista de eso, el uso de estos medicamentos en los hospitales brasileños ciertamente ha disminuido. Este hecho justifica la reducción en el número de notificaciones que involucran estos medicamentos, ya que la detección y notificación de eventos adversos muchas veces ocurren en el ambiente hospitalario, donde el paciente es monitoreado constantemente. Sin embargo, el perfil de ventas se mantuvo alto durante el período evaluado. Esto muestra cuánto los incentivos sociales y políticos influyeron en los brasileños para usar estas drogas.

Palabras clave: Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; Comercialización de Productos; Hidroxiclороquina; Cloroquina; COVID-19.

1. Introdução

Ao final de 2019 em Wuhan, na China, após um surto de pneumonia de etiologia desconhecida, cientistas isolaram um betacoronavírus intitulado *acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) devido ao parentesco genético com o vírus SARS. Devido à alta transmissibilidade e gravidade desse vírus, houve um estado de alerta global e em 07 de abril de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a COVID-19 como pandemia (Organização Pan-Americana da Saúde – OPAS, 2020).

O coronavírus é transmitido pelo indivíduo infectado por meio de gotículas liberadas através da fala, tosse, espirro, superfícies contaminadas e aerossóis (gotículas menores presentes no ar), contendo o vírus. Considerando o perfil de transmissibilidade e o fato do tempo de incubação do vírus ser de aproximadamente cinco dias, podendo chegar até 14 dias, medidas para mitigar a sua transmissão se tornaram necessárias, uma vez que nesse período o indivíduo que contraiu o coronavírus, mesmo assintomático, poderia transmiti-lo para outras pessoas. Por esse motivo, autoridades sanitárias recomendaram o isolamento físico, distanciamento social, uso de máscaras, higienização das mãos e quarentena, a fim de evitar a propagação do vírus (Wiersinga et al., 2020; Wilder-Smith et al., 2020). Entretanto, mesmo com a adoção dessas medidas sanitárias, foi observado um aumento pronunciado de hospitalizações e óbitos de indivíduos acometidos pela COVID-19 em todo o mundo, sobretudo em idosos e indivíduos que apresentavam doenças crônicas, como miocardiopatias, obesidade, diabetes mellitus, entre outras (Ministério da Saúde – MS, 2020b).

Cabe salientar que a COVID-19 se caracteriza por um quadro clínico similar ao de uma gripe, podendo o indivíduo apresentar sintomas como febre, tosse, dor de garganta, mialgia, além de alterações no olfato e paladar. No entanto, esse quadro pode evoluir para uma síndrome respiratória aguda grave (SARS), onde o indivíduo apresentará sinais de gravidade como a dispneia, diminuição da saturação de oxigênio em ar ambiente ($SpO_2 < 95\%$), aumento na frequência respiratória e hipotensão, necessitando, de ventilação mecânica e outras medidas de suporte à vida (MS, 2020b).

Na ausência de tratamentos específicos, medicamentos já existentes no mercado, foram testados para tratar a COVID-

19. Dentre eles, a cloroquina e a hidroxicloroquina em função de suas propriedades antivirais. Inicialmente, alguns estudos demonstraram boa resposta *in vitro* (Cui et al., 2020; Fantini et al., 2020; Gautret et al., 2020; Meo, Klonoff & Akram 2020) e diante dos resultados iniciais, estudos clínicos foram realizados para avaliar a eficácia desses medicamentos no tratamento da COVID-19. Entretanto alguns desses estudos apresentaram limitações durante seu delineamento como, tamanho e heterogeneidade das amostras, o que comprometeu a sua qualidade metodológica.

Por outro lado, outros estudos robustos e bem delineados foram sendo desenvolvidos e seus resultados foram essenciais para fundamentar as decisões clínicas das autoridades sanitárias e dos profissionais de saúde de forma mais assertiva. Os resultados destes estudos apontaram que hidroxicloroquina e cloroquina não reduziram a mortalidade, bem como não apresentaram impacto significativo no tempo de internação e no tempo no qual o paciente ficava submetido à ventilação mecânica (Abella et al., 2020; The RECOVERY Collaborative Group - Recovery, 2020; WHO Solidarity Trial Consortium - Solidarity, 2020; World Health Organization - WHO, 2020b). Além disso, esses medicamentos estavam sendo inseguros para os pacientes, visto que foi observado um aumento de reações adversas, relacionadas principalmente a cardiotoxicidade (risco elevado de aumento do intervalo QT e arritmias ventriculares) e, conseqüentemente, ao aumento da mortalidade, principalmente quando associados ao antimicrobiano azitromicina, também muito utilizado nesse período (Abella et al., 2020; Recovery, 2020; Solidarity, 2020; WHO, 2022b).

Apesar do surgimento desses achados, foi observado um movimento de pressão social e política que incentivava o uso desses medicamentos para prevenir e/ou tratar a COVID-19 (Cortegiani et al., 2020; De Crescenzo et al., 2021; Huang et al., 2020; Ibáñez et al., 2020). Frente a isso, o presente trabalho teve como objetivo descrever o perfil de vendas de hidroxicloroquina e de notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados à cloroquina e à hidroxicloroquina durante a pandemia da COVID-19.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo que apresenta o perfil de vendas de hidroxicloroquina durante a pandemia da COVID-19, bem como o perfil de notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados à cloroquina e à hidroxicloroquina. Como o presente estudo utiliza dados coletivos disponibilizados no nível nacional em banco de dados cegado e público da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ele não foi submetido à aprovação em comitê de ética em pesquisa.

2.1 Perfil de vendas de hidroxicloroquina no Brasil durante a pandemia da COVID-19

Para descrever o perfil de vendas de hidroxicloroquina no Brasil, foram extraídos dados do Portal Brasileiro de Dados Abertos – Venda de Medicamentos Controlados e Antimicrobianos e Medicamentos Industrializados. Este Portal apresenta dados públicos sobre as vendas de medicamentos sujeitos à escrituração junto a Anvisa por meio do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC). O objetivo deste Portal é monitorar as movimentações de entrada (compras e transferências) e saída (vendas, transformações, transferências e perdas) de medicamentos sujeitos à escrituração no SNGPC comercializados em farmácias e drogarias privadas do país (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, 2021b).

Nesse Portal, foram coletados os dados referentes à venda de caixas de hidroxicloroquina no período de abril de 2020 a agosto de 2021, por meio do número total de caixas de hidroxicloroquina que foram vendidas a cada mês analisado. Importante destacar que essa coleta foi realizada manualmente e em duplicata, devido à impossibilidade de transferência dos dados do Portal para o formato de planilha intermediária de forma automática. Sendo assim, duas pesquisadoras coletaram os

dados simultaneamente e em cegamento e os digitaram em planilha do software Microsoft Excel®. Após a coleta, foi realizada a conferência para garantir que não havia divergência entre os dados coletados. Em seguida, foi realizada uma análise descritiva, sendo determinado o número absoluto de caixas de hidroxiquina vendidas a cada mês analisado, além de determinar medidas de tendência central e dispersão para essa variável.

2.2 Perfil de notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados à cloroquina e à hidroxiquina no Brasil durante a pandemia da COVID-19

Para descrever o perfil de notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados à cloroquina e à hidroxiquina no Brasil durante a pandemia da COVID-19, foram utilizadas informações contidas nas notificações disponibilizadas no Painel de Notificações de Farmacovigilância da Anvisa. Os dados apresentados neste Painel são obtidos pelo sistema nacional para notificações de eventos adversos envolvendo medicamentos ou vacinas, denominado Vigimed. O Vigimed foi adotado pela Anvisa em dezembro de 2018 e corresponde a versão adaptada para o Brasil do sistema Vigiflow, oferecido pela OMS aos centros nacionais de farmacovigilância dos países-membros do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos. Cabe ressaltar que os dados constantes no Painel se referem às suspeitas de eventos adversos que foram notificadas por profissionais de saúde vinculados a estabelecimentos de saúde, cidadãos e profissionais da saúde. Desse modo, a Anvisa não garante que a relação entre o evento e o medicamento seja verdadeira, ou seja, existe a possibilidade de o evento notificado estar relacionado a outros fatores, como à própria doença de base e interações medicamentosas, por exemplo (Anvisa, 2021a).

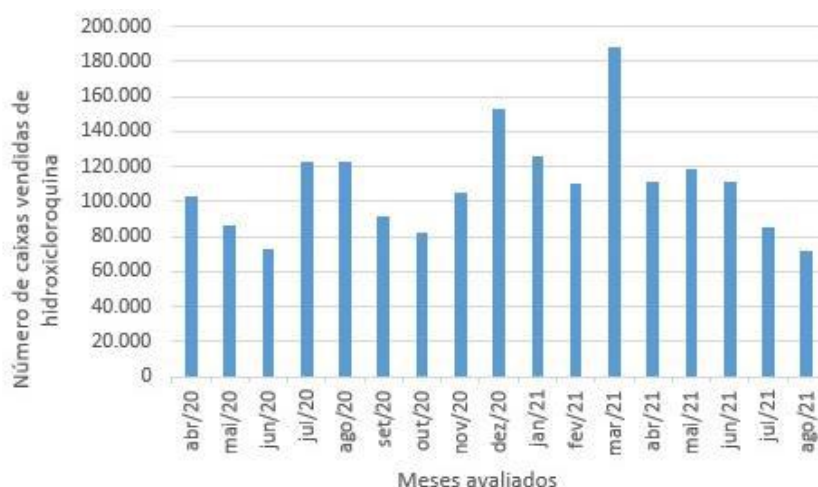
A coleta dos dados no Painel de Notificações de Farmacovigilância da Anvisa (Anvisa, 2021a) foi realizada de forma manual e em duplicata, em razão da impossibilidade de transferência desses dados para uma planilha intermediária de forma automática. Dessa forma, duas pesquisadoras coletaram os dados simultaneamente e em cegamento e os digitaram em planilha do software Microsoft Excel®. Após a coleta, foi realizada a conferência para garantir que não havia divergência entre os dados coletados.

Foram coletados os dados referentes ao número mensal de suspeitas de eventos adversos envolvendo a cloroquina e a hidroxiquina notificadas no sistema Vigimed entre 1º de março de 2020 e 31 de agosto de 2021. Além disso, o perfil das suspeitas de eventos adversos envolvendo cloroquina e hidroxiquina notificadas foi descrito conforme as categorias propostas no próprio Vigimed, sendo elas: sexo do paciente (feminino, masculino ou não informado/desconhecido), o tipo de notificador (farmacêutico, médico, outro profissional de saúde, consumidor ou outro não profissional de saúde) e a gravidade dos eventos adversos (grave ou não). Para todas as variáveis, utilizou-se a análise descritiva, sendo determinadas medidas de frequência absoluta e relativa conforme apresentado no Painel de Notificações de Farmacovigilância da Anvisa.

3. Resultados e Discussão

No período avaliado, foram vendidas um total de 1.862.978 caixas de hidroxiquina, sendo que em média 109.586 caixas foram vendidas por mês (mediana=110.318; mínimo=72.042; máximo=187.752). O perfil de vendas de caixas de hidroxiquina está apresentado na Figura 1, sendo importante destacar que durante o período avaliado apenas nos meses de junho de 2020 e agosto de 2021 foram vendidas menos de 80 mil caixas de hidroxiquina.

Figura 1 - Perfil de vendas de caixas de hidroxiclороquina durante o período de abril de 2020 a agosto de 2021. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasil.



Fonte: Dados obtidos no Portal Brasileiro de Dados Abertos – Venda de Medicamentos Controlados e Antimicrobianos, Medicamentos Industrializados. Anvisa (2021b).

Importante contextualizar que conforme descrito anteriormente, a cloroquina e a hidroxiclороquina, que já são aprovadas para determinadas indicações terapêuticas, foram testadas para tratar a COVID-19. Isso porque apesar do mecanismo viral desses medicamentos não ser muito bem elucidado, alguns estudos demonstraram boa resposta *in vitro* desses medicamentos frente ao coronavírus (Cui et al., 2020; Fantini et al., 2020; Gautret et al., 2020; Meo et al., 2020). Em adição, acreditava-se que esses medicamentos alteravam o pH dos endossomos usados para entrada do vírus no organismo, interferindo na glicosilação da enzima conversora de angiotensina (Fantini et al., 2020; Vincent et al., 2005). Frente a isso, para realizar o reposicionamento do uso da cloroquina e hidroxiclороquina, ou seja, propor o uso desses medicamentos já aprovados para uma nova indicação terapêutica, foi necessário realizar novos estudos de fase III que comprovassem sua eficácia e segurança para tratar a COVID-19. Sob esse contexto, a OMS propôs a realização do estudo clínico internacional *Solidarity* que incluía pacientes adultos internados com COVID-19 que não apresentavam contraindicação para a utilização de qualquer um dos quatro tratamentos propostos no estudo clínico, dentre eles a cloroquina e hidroxiclороquina (WHO, 2022a).

Diante do conturbado cenário de falta de tratamento para COVID-19, o Ministério da Saúde, recomendou também a utilização hospitalar desses medicamentos para casos críticos da COVID-19, com posologias estabelecidas nas “Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19” (MS, 2020a) mesmo sem comprovação científica estabelecida. No entanto, o uso desses medicamentos não se restringiu aos pacientes hospitalizados, sendo observado também que houve um uso pronunciado desses agentes no âmbito ambulatorial. Sobretudo, após a publicação de alguns estudos (Cui et al., 2020; Fantini et al., 2020; Gautret et al., 2020; Meo et al., 2020) que demonstraram alguns resultados positivos desses medicamentos no tratamento da COVID-19. Neste sentido, vale destacar que a divulgação do *preprint* do estudo de Gautret et al. (2020) realizado na cidade de Marselha, na França, influenciou consideravelmente o consumo desses medicamentos pelos brasileiros. Porém, destaca-se que este estudo apresentou algumas limitações como pequeno tamanho da amostra (20 pacientes) e acompanhamento por apenas 10 dias, não demonstrando os possíveis desfechos a longo prazo (Gautret et al., 2020).

Adicionalmente, o consumo elevado de hidroxiclороquina por todo o período analisado pode ter sido decorrente do acúmulo de informação, quase sempre errôneas, que podem ter influenciado pacientes e até profissionais de saúde em suas tomadas de decisão (Soares et al., 2021). Cabe evidenciar que autoridades políticas dos Estados Unidos e do Brasil trouxeram expectativas para a população com relação ao tratamento com cloroquina e hidroxiclороquina, e campanhas imprecisas em

apoio a essas autoridades passaram a disseminar conteúdos que transgrediam a idoneidade da informação científica fazendo com que os resultados preliminares dos estudos fossem considerados verídicos (Araújo & Oliveira, 2020; Neves & Ferreira, 2020; OPAS, 2021; Penaforte, 2021; Soares et al., 2021).

Neste cenário, muitas das vezes, os pacientes em âmbito domiciliar estavam utilizando esses medicamentos sem acompanhamento médico, se automedicando, adquirindo a cloroquina ou hidroxiclороquina sem prescrição médica (Oliveira et al., 2021; Pacheco et al., 2020). Para minimizar o uso inadequado desses medicamentos, eles foram inseridos na lista de medicamentos controlados, conforme a RDC nº 351/2020 (Anvisa, 2020a). Entretanto, em julho de 2020, a Portaria foi revogada pela RDC 405/2020, e essas substâncias permaneceram apenas como sujeitas a procedimentos de escrituração no Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) (Anvisa, 2020b). Contudo, mesmo com essas iniciativas para evitar o uso não criterioso desses medicamentos, o cenário à época era preocupante, uma vez que houve desabastecimento de cloroquina e hidroxiclороquina no âmbito nacional. Tal fato prejudicou a continuidade do tratamento com esses agentes por pacientes que os utilizava para indicações clínicas já aprovadas (Conselho Nacional de Saúde – CNS, 2020; Oliveira et al., 2020; Santos et al., 2021).

Adicionalmente, é importante salientar que, possivelmente, os pacientes que estavam fazendo uso de cloroquina ou hidroxiclороquina com receio dos desfechos negativos da COVID-19 estavam utilizando esses agentes sem nenhum tipo de monitoramento. Tal fato compreende um importante problema de saúde pública, haja vista os achados referentes ao número de notificações de suspeitas de eventos adversos envolvendo a hidroxiclороquina e a cloroquina encontrados no presente estudo. Ao observar o Painel de Notificações da Anvisa, os autores do presente estudo constataram que foram realizadas 1064 notificações de suspeitas de eventos adversos envolvendo a cloroquina e hidroxiclороquina entre 01/03/2020 a 31/08/2021 (Tabela 1). Mais da metade delas (n=617;57,8%) foram documentadas até junho de 2020, enquanto que apenas 40 foram registradas entre janeiro a agosto de 2021.

Tabela 1 - Notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados a cloroquina e hidroxiclороquina realizadas no VigiMed durante o período de março de 2020 a agosto de 2021. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasil.

| Mês/ano avaliado | Frequência absoluta de notificações (n) | Frequência relativa de notificações (%) | Frequência acumulada de notificações (%) |
|------------------|---|---|--|
| Março/2020 | 189 | 17,70% | 17,76% |
| Abril/2020 | 218 | 20,41% | 38,11% |
| Maió/2020 | 125 | 11,70% | 49,81% |
| Junho/2020 | 85 | 7,96% | 57,77% |
| Julho/2020 | 98 | 9,18% | 66,95% |
| Agosto/2020 | 71 | 6,65% | 73,60% |
| Setembro/2020 | 57 | 5,34% | 78,93% |
| Outubro/2020 | 36 | 3,37% | 82,30% |
| Novembro /2020 | 95 | 8,90% | 91,20% |
| Dezembro /2020 | 54 | 5,06% | 96,25% |
| Janeiro/2021 | 3 | 0,28% | 96,54% |
| Fevereiro/2021 | 8 | 0,75% | 97,28% |
| Março /2021 | 6 | 0,56% | 97,85% |
| Abril/2021 | 8 | 0,75% | 98,60% |
| Maió /2021 | 5 | 0,47% | 99,06% |
| Junho/2021 | 5 | 0,47% | 99,53% |
| Julho /2021 | 2 | 0,19% | 99,72% |
| Agosto /2021 | 3 | 0,28% | 100,00% |

Fonte: Dados obtidos no Painel de Notificações de Farmacovigilância da Anvisa. Anvisa (2021a).

Na Tabela 2, está descrito o perfil das notificações relativas às suspeitas de eventos adversos envolvendo cloroquina e hidroxiclороquina que foram realizadas durante o período avaliado.

Tabela 2 – Perfil das notificações de suspeitas de eventos adversos relacionados a cloroquina e hidroxiclороquina realizadas no VigiMed durante o período de março de 2020 a agosto de 2021. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Brasil.

| Característica | n (%) |
|---|--------------|
| Notificações por sexo | |
| Masculino | 620 (58,2) |
| Feminino | 436 (41,0) |
| Não informado/desconhecido | 8 (0,8) |
| Notificações por faixa etária | |
| Menor que 1 ano | 6 (0,6) |
| 01 – 11 anos | 3 (0,3) |
| 12 – 17 anos | 23 (2,2) |
| 18 – 44 anos | 514 (48,3) |
| 45 – 64 anos | 320 (30,1) |
| Maior que 65 anos | 178 (16,7) |
| Não informado/desconhecido | 20 (1,8) |
| Notificação por tipo de entrada no VigiMed | |
| Serviços de saúde | 998 (93,8) |
| Pacientes e profissionais de saúde | 43 (4,0) |
| Empresas farmacêuticas | 23 (2,2) |
| Notificação por tipo de notificador | |
| Outro profissional de saúde | 747 (70,2) |
| Farmacêutico | 293 (27,5) |
| Consumidor ou outro não profissional de saúde | 21 (2,0) |
| Médico | 3 (0,3) |
| Notificação por tipo de evento adverso | |
| Grave | 170 (16,0) |
| Não grave/não informado | 894 (84,0) |

Fonte: Dados obtidos no Painel de Notificações de Farmacovigilância da Anvisa. Anvisa (2021a).

Considerando que a evolução do conhecimento científico balizou o uso e, posteriormente, o desuso desses medicamentos para tratar COVID-19, o perfil de notificações está condizente com o uso judicioso de cloroquina e hidroxiclороquina durante a pandemia no âmbito hospitalar. Neste sentido, ressalta-se que um dos maiores ensaios clínicos conduzidos com a hidroxiclороquina foi o RECOVERY (Recovery, 2020). Esse estudo foi realizado com 4716 pacientes hospitalizados com COVID-19, sendo que 1561 usaram hidroxiclороquina e 3155 foram tratadas com cuidados habituais. Sendo constatada a ausência de benefício clínico com o uso de cloroquina ou hidroxiclороquina sobre a mortalidade dos pacientes tratados por esses agentes. Além disso, aqueles que receberam hidroxiclороquina eram menos propensos a receber alta hospitalar em 28 dias e tiveram uma frequência maior de ventilação mecânica e óbito, quando comparado àqueles que receberam os cuidados habituais, como oxigenoterapia e ventilação mecânica, quando necessário (Recovery, 2020). Adicionalmente, um estudo apontou que pacientes que usaram a hidroxiclороquina registraram quase duas vezes mais chances de apresentarem eventos adversos graves do que aqueles que não usaram este medicamento e ainda, os que fizeram o uso da cloroquina registraram quase seis vezes mais chances de apresentarem eventos adversas graves, comparados àqueles que não utilizaram (Melo et al., 2021). Outros estudos também demonstraram um aumento na mortalidade de pacientes que fizeram o

uso desses medicamentos (Axfors et al., 2021; Magagnoli et al., 2020; Rosenberg et al., 2020).

A luz desse conhecimento, foi evidenciado, ainda, que a maioria das notificações foram realizadas nos primeiros meses da pandemia e quase a totalidade das entradas de notificação no VigiMed ocorreu por meio dos serviços de saúde (n=998;93,8%). Assim, pode-se considerar que nos primeiros meses da pandemia esses agentes foram muito utilizados nos hospitais, o que, por sua vez, contribuiu para a identificação de um número elevado de suspeitas de eventos adversos os envolvendo, pois, os pacientes hospitalizados são monitorados constantemente, o que favorece a detecção da manifestação de eventos adversos. Por outro lado, após a comprovação da ineficácia desses agentes, certamente eles deixaram de ser utilizados no âmbito hospitalar e, conseqüentemente, o número de notificações diminuiu de forma pronunciada. Tal perspectiva é endossada pelo fato de historicamente, o perfil de notificadores no Brasil ser composto majoritariamente de profissionais vinculados a hospitais sentinelas, sendo mais frequentes as notificações envolvendo medicamentos utilizados no âmbito hospitalar (Melo et al., 2021). Ademais, um estudo realizado nos Estados Unidos com 13.957 pacientes infectados pela COVID-19, admitidos em 85 hospitais, apresentou uma tendência de uso de hidroxiquina em âmbito hospitalar no início da pandemia, onde o pico foi de 55,2% em março e abril e regrediu para 4,8% em maio e junho e 0,8% em julho e agosto de 2020 (Bradley et al., 2021).

Em contraste a esses achados, é alarmante os resultados do perfil de vendas de hidroxiquina apresentado anteriormente, visto que esse medicamento foi amplamente utilizado em todo o período avaliado no âmbito domiciliar por indivíduos que possivelmente não estavam sendo monitorados. Tal fato levou as sociedades científicas internacionais e nacionais - como a Sociedade Americana de Infectologia (IDSA), a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) – a se organizarem e se posicionarem contrárias ao uso desses medicamentos devido à falta de benefício comprovado e potencial toxicidade (Associação de Medicina Intensiva Brasileira – Amib, 2021; Infectious Diseases Society of America – IDSA, 2021; Sociedade Brasileira de Infectologia – SBI, 2020; Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT, 2020).

Por fim, é importante salientar que o presente estudo apresenta algumas limitações, como o Portal Brasileiro de Dados Abertos apresentar somente o quantitativo de vendas de hidroxiquina e, ainda, esse quantitativo ser relativo apenas às farmácias e às drogarias privadas do Brasil. Como a cloroquina e hidroxiquina não eram sujeitas a escrituração junto ao SNGPC até março de 2020, não foi possível realizar o comparativo de vendas entre os períodos antes e durante a pandemia. Outra limitação desse estudo, diz respeito ao uso de valores agregados do banco de dados do VigiMed para avaliar o perfil de eventos adversos relacionados a cloroquina e hidroxiquina, o que impediu a avaliação de fatores associados. Contudo, ao nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo que descreve de forma paralela o perfil de vendas e de notificações de eventos adversos relacionados a esses medicamentos durante a pandemia da COVID-19.

4. Conclusão

No presente estudo, foi observada uma redução no número de notificações envolvendo cloroquina e hidroxiquina. Tal resultado pode ser justificado pelo fato de a detecção e a notificação de eventos adversos no Brasil, frequentemente, ocorrer no âmbito hospitalar, onde o paciente é monitorado constantemente. Logo, como em meados de 2020, estudos mais robustos apontaram que esses agentes não eram eficazes para tratar nem prevenir a COVID-19, além de serem pouco seguros para o paciente, esses agentes deixaram de ser utilizados nos hospitais. Por outro lado, o perfil de vendas de hidroxiquina se manteve elevado durante o período avaliado. Isso denota o quanto que o incentivo social e político influenciou os brasileiros a usarem esses medicamentos no ambiente domiciliar. Portanto, frente a esses achados, cabe ressaltar que em um cenário pandêmico, vários fatores podem influenciar o processo de tomada de decisão em farmacoterapia pelos

pacientes. Tal fato evidencia-se que autoridades e profissionais de saúde tem um papel importante na disseminação de informações fundamentadas em evidências científicas e destituídas de interesses pessoais, políticos e/ou religiosos a fim de garantir o uso adequado e seguro dos medicamentos.

Os achados do presente trabalho evidenciam a urgência em desenvolver pesquisas que abrangem estratégias para combater a veiculação e o compartilhamento de informações falsas na área da saúde. Dessa forma, é imperativo que pesquisadores, além de socializarem os resultados de suas pesquisas com outros pesquisadores por meio da publicação de suas descobertas em revistas científicas, divulguem, também, seus achados a pessoas leigas. Isso porque constantemente esses indivíduos buscam informações na área da saúde na internet e grande parte deles apresentam baixo letramento em saúde, o que torna essa situação ainda mais complexa, uma vez que eles podem ter pouca capacidade de discernir uma informação verdadeira de uma falsa. Seguindo essa perspectiva, não é suficiente apenas desenvolver materiais educativos que sejam compreendidos pelos pacientes, familiares e cuidadores, mas também é imprescindível que estes estejam veiculados de forma efetiva para chegar a esse público. Por outro lado, os profissionais de saúde, por sua vez, devem ensinar seus pacientes e cuidadores a filtrarem as notícias e a pesquisarem as informações em veículos confiáveis. Em paralelo, no que concerne aos achados relativos às notificações de suspeitas de eventos adversos, é importante que tanto os profissionais de saúde não vinculados a hospitais, quanto a população em geral sejam incentivados e conscientizados a respeito da importância de notificar os eventos adversos para a obtenção de informações mais robustas a respeito do uso de medicamentos no âmbito ambulatorial.

Referências

- Abella, B. S., Jolkovsky, E. L., Biney, B. T., Uspal, J. E., Hyman, M. C., Frank, I., Hensley, S. E., Gill, S., Vogl, D. T., Maillard, I., Babushok, D. V., Huang, A. C., Nasta, S. D., Walsh, J. C., Wiletyo, E. P., Gimotty, P. A., Milone, M. C., & Amaravadi, R. K. (2021). Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers. *JAMA Internal Medicine*, 181(2), 195. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6319>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2020a). *Resolução nº 351, de 20 de março de 2020*. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/portaria/Resolucao%20n%20351-ANVISA.htm
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2020b). *Resolução nº 405, de 22 de julho de 2020*. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-405-de-22-de-julho-de-2020-268192342>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2021a). *Notificações de farmacovigilância*. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acesoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2021b). *Venda de Medicamentos Controlados e Antimicrobianos, Medicamentos Industrializados*. <https://app.powerbi.com/view?r=eyJoiMjU0ZmY3YTktMzMwNy00MDRkLTk4MGItMWFjYzM0MzZmNDMwliwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWl3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9>
- Araújo, R. F., Oliveira, T. M. (2020). Desinformação e mensagens sobre a hidroxicloroquina no Twitter: da pressão política à disputa científica. *AtoZ: novas práticas em informação e conhecimento*. <https://doi.org/10.5380/atoz.v9i2.75929>
- Associação de Medicina Intensiva Brasileira. (2021). *Nota de esclarecimento AMIB sobre o uso de cloroquina e hidroxicloroquina em crianças e adolescentes com COVID-19*. <https://www.amib.org.br/covid-19-diretrizes/nota-de-esclarecimento-amib-sobre-o-uso-de-cloroquina-e-hidroxicloroquina-em-criancas-e-adolescentes-com-covid-19/>
- Axfors, C., Schmitt, A. M., Janiaud, P., van't Hooft, J., Abd-Elsalam, S., Abdo, E. F., Abella, B. S., Akram, J., Amaravadi, R. K., Angus, D. C., Arabi, Y. M., Azhar, S., Baden, L. R., Baker, A. W., Belkhir, L., Benfield, T., Berrevoets, M. A. H., Chen, C.-P., Chen, T.-C., ... Hemkens, L. G. (2021). Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nature Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22446-z>
- Bradley, S. M., Emmons-Bell, S., Mutharasan, R. K., Rodriguez, F., Gupta, D., Roth, G., Gluckman, T. J., Shah, R. U., Wang, T. Y., Khera, R., Peterson, P. N., & Das, S. (2021). Repeated cross-sectional analysis of hydroxychloroquine deimplementation in the AHA COVID-19 CVD Registry. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94203-7>
- Conselho Nacional de Saúde. (2020). *CNS recomenda ao Ministério da Saúde plano de abastecimento de cloroquina para pacientes com doenças crônicas e patologias*. <http://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/1323-cns-recomenda-ao-ministerio-da-saude-plano-de-abastecimento-de-cloroquina-para-pacientes-com-doencas-cronicas-e-patologias>
- Cortegiani, A., Ingoglia, G., Ippolito, M., Giarratano, A., & Einav, S. (2020). A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*, 57, 279–283. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>

- Cui, C., Tu, S., En, V. S. J., Li, X., Yao, X., Li, H., & Liu, D. (2020). Review on the Clinical Pharmacology of Hydroxychloroquine Sulfate for the Treatment of COVID-19. *Current Drug Metabolism*, 21(6), 427–435. <https://doi.org/10.2174/1389200221666200610172929>
- De Crescenzo, F., Amato, L., Cruciani, F., Moynihan, L. P., D'Alò, G. L., Vecchi, S., Saule, R., Mitrova, Z., Di Franco, V., Addis, A., & Davoli, M. (2021). Comparative Effectiveness of Pharmacological Interventions for COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.649472>
- Fantini, J., Chahinian, H., & Yahi, N. (2020). Synergistic antiviral effect of hydroxychloroquine and azithromycin in combination against SARS-CoV-2: What molecular dynamics studies of virus-host interactions reveal. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(2), 106020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106020>
- Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V. E., Tissot Dupont, H., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J.-M., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(1), 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Huang, M., Tang, T., Pang, P., Li, M., Ma, R., Lu, J., Shu, J., You, Y., Chen, B., Liang, J., Hong, Z., Chen, H., Kong, L., Qin, D., Pei, D., Xia, J., Jiang, S., & Shan, H. (2020). Treating COVID-19 with Chloroquine. *Journal of Molecular Cell Biology*, 12(4), 322–325. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa014>
- Ibáñez, S., Martínez, O., Valenzuela, F., Silva, F., & Valenzuela, O. (2020). Hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: should they be used as standard therapy? *Clinical Rheumatology*, 39(8), 2461–2465. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05202-4>
- Infectious Diseases Society of America. (2021). *COVID-19 Guideline, Part 1: Treatment and Management*. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- Magagnoli, J., Narendran, S., Pereira, F., Cummings, T. H., Hardin, J. W., Sutton, S. S., & Ambati, J. (2020). Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med*, 1(1), 114–127.e3. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.001>
- Melo, J. R. R., Duarte, E. C., & Arrais, P. S. D. (2021). Notificação de eventos adversos de medicamentos no Brasil: perfil dos profissionais que notificam ao sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cadernos de Saúde Pública*, 37(11). <https://doi.org/10.1590/0102-311x00237221>
- Melo, J. R. R., Duarte, E. C., Moraes, M. V. d., Fleck, K., Silva, A. S. d. N. e., & Arrais, P. S. D. (2021). Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cadernos de Saúde Pública*, 37(1). <https://doi.org/10.1590/0102-311x00245820>
- Meo, S. A., Klonoff D.C., & Akram J. (2020). Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 24(8):4539-4547. https://doi.org/10.26355/eurrev_202004_21038
- Ministério da Saúde. (2020a). *Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19*. <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/14140600-2-ms-diretrizes-covid-v2-9-4.pdf>
- Ministério da Saúde. (2020b). *Protocolo de manejo clínico para o novo-coronavírus*. https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manejo_clinico_covid-19_atencao_especializada.pdf
- Neves, A. L. M. D., & Ferreira, B. D. O. (2020). Narrativas entre ciência e política no ativismo da cloroquina. *Psicologia & Sociedade*, 32. <https://doi.org/10.1590/1807-0310/2020v32240338>
- Oliveira, J. V. L., Costa, F. B. D., Porfírio, V. N., Silva, M. M. M. D., Cunha, A. B. O. C., Silva, N. C., Nascimento, V. J. O. A., França, A. M. M., Melo, M. L. R. S., Silva, R. F. C., Costa, M. D. T., & Silva Filho, L. S. (2021). A automedicação no período de pandemia de COVID-19: Revisão integrativa. *Research, Society and Development*, 10(3), Artigo e58610313762. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i3.13762>
- Oliveira, P., Viana, C. C. V., Neto, O. H. C., Pereira, G. G., Santos, A. S., & Zocratto, K. B. F. (2020). Cloroquina e hidroxicloroquina: uso off-label em processos judiciais no estado de Minas Gerais. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário*, 9(4), 102–116. <https://doi.org/10.17566/ciads.v9i4.715>
- Organização Pan-Americana da Saúde. (2020). *OMS afirma que COVID-19 é agora caracterizada como pandemia*. <https://www.paho.org/pt/news/11-3-2020-who-characterizes-covid-19-pandemic>
- Organização Pan-Americana da Saúde. (2021). *Entenda a infodemia e a desinformação na luta contra a COVID-19*. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52054>
- Pacheco, T. J. A., De Souza, D. G., De Lima, L. I., & Longo, J. P. F. (2020). Panorama mundial de estudos com a hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19. *Journal of Health & Biological Sciences*, 8(1), 1. <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v8i1.3288.p1-4.2020>
- Penaforte, T. R. (2021). O negacionismo enquanto política: o debate da cloroquina em uma comissão parlamentar. *Cadernos de Saúde Pública*, 37(7). <https://doi.org/10.1590/0102-311x00023021>
- Rosenberg, E. S., Dufort, E. M., Udo, T., Wilberschied, L. A., Kumar, J., Tesoriero, J., Weinberg, P., Kirkwood, J., Muse, A., DeHovitz, J., Blog, D. S., Hutton, B., Holtgrave, D. R., & Zucker, H. A. (2020). Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA*, 323(24), 2493. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
- Santos, J. R. M. d., Monteiro, L., Sousa, S. G. d., & Araújo, B. G. d. (2021). The risks of hydroxychloroquine self-medication in front of the COVID-19 Pandemic. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(3), 11185–11204. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n3-123>
- Soares, F. B., Viegas, P., Bonoto, C., & Recuero, R. (2021). COVID-19, desinformação e Facebook: circulação de URLs sobre a hidroxicloroquina em páginas e grupos públicos. *Galáxia (São Paulo)*, 46. <https://doi.org/10.1590/1982-2553202151423>

Sociedade Brasileira de Infectologia. (2020). *Informe da Sociedade Brasileira de Infectologia sobre o novo coronavírus n° 15: uso de medicamentos para COVID-19*. <https://infectologia.org.br/wp-content/uploads/2020/07/Informe-15-uso-de-medicamentos-para-covid-19.pdf>

Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. (2020). *Declaração sobre o tratamento da COVID-19*. https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2020/07/declaracao_tratamento_covid.pdf

The RECOVERY Collaborative Group. (2020). Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 383(21), 2030–2040. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022926>

Vincent, M. J., Bergeron, E., Benjannet, S., Erickson, B. R., Rollin, P. E., Ksiazek, T. G., Seidah, N. G., & Nichol, S. T. (2005). Chloroquine is a potent inhibitor of SARS infection and coronavirus. *Virology Journal*, 2(1), 69. <https://doi.org/10.1186/1743-422x-2-69>

WHO Solidarity Trial Consortium. (2020). Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine*. 384, 497-511, <https://doi.org/10.1056/nejmoa2023184>

Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*, 324(8), 782. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>

Wilder-Smith, A., Chiew, C. J., & Lee, V. J. (2020). Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? *The Lancet Infectious Diseases*, 20(5). [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30129-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30129-8)

World Health Organization. (2022a). *“Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments*. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>

World Health Organization. (2022b). *Therapeutics and COVID-19: living guideline*. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.4>