

Uso de cloroquina, azitromicina e ivermectina durante a pandemia da COVID-19:

Uma revisão integrativa

Use of chloroquine, azithromycin and ivermectin during the COVID-19 pandemic: An integrative review

Uso de cloroquina, azitromicina e ivermectina durante la pandemia COVID-19: Una revisión integrativa

Recebido: 17/11/2023 | Revisado: 24/11/2023 | Aceitado: 25/11/2023 | Publicado: 28/11/2023

Felipe Reis

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2539-3046>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: felipereis101@gmail.com

Jailton de Jesus Rocha Junior

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4640-4462>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: jailton_jailton@hotmail.com

Angélica Augusta Grigoli Dominato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6298-5106>
Universidade do Oeste Paulista, Brasil
E-mail: angelica@unoeste.br

Resumo

Durante a pandemia de COVID-19, a comunidade científica buscou veementemente por medicamentos que pudessem auxiliar no tratamento da doença em questão. Utilizaram-se medicamentos como cloroquina, azitromicina e ivermectina como automedicação, antes de confirmar sua eficácia contra o vírus e a doença. Após pouco mais de dois anos do início da pandemia mundial de COVID, a maneira como cuidamos da saúde, ainda levanta hipóteses, por parte da população, sobre as diversas formas corretas de lidar com a doença, afirmando que as diferentes abordagens seriam efetivas ou não? O objetivo reuniu evidências sobre a farmacocinética, mecanismo de ação proposto na COVID-19, efeitos adversos, eficácia e segurança da cloroquina/ hidroxicloroquina, azitromicina e ivermectina para profilaxia e tratamento da COVID-19. A metodologia usada foi uma revisão integrativa, que seguiu as recomendações da diretriz PRISMA adaptada. A busca na literatura foi conduzida nas bases de dados PubMed, LILACS e MEDLINE. Uma análise crítica foi realizada para apurar o rigor metodológico dos estudos, a partir da avaliação do nível das evidências científicas. Os resultados evidenciaram que o uso de hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina ou ivermectina, nas formas leve ou grave da COVID-19, tanto no tratamento como profilaxia, não demonstrou nenhum benefício na diminuição da mortalidade, hospitalizações ou outros desfechos desfavoráveis, não limitando a transmissão viral nem evitando a instalação da infecção. Concluindo que é contraindicado o uso destes medicamentos supracitados como medidas profiláticas e terapêuticas para a COVID-19, pela escassez de evidências favoráveis consistentes e pelos numerosos relatos de desfechos adversos em tais tratamentos.

Palavras-chave: Azitromicina; Cloroquina; Ivermectina; COVID-19; Efeitos adversos.

Abstract

During the COVID-19 pandemic, the scientific community vehemently searched for medicines that could help treat the disease in question. Medications such as chloroquine, azithromycin and ivermectin were used as self-medication, before confirming their effectiveness against the virus and the disease. After just over two years since the start of the global COVID pandemic, the way we take care of our health still raises hypotheses among the population about the different correct ways of dealing with the disease, stating that different approaches would be effective or not? The objective gathered evidence on the pharmacokinetics, proposed mechanism of action in COVID-19, adverse effects, efficacy and safety of chloroquine/hydroxychloroquine, azithromycin and ivermectin for prophylaxis and treatment of COVID-19. The methodology used was an integrative review, which followed the recommendations of the adapted PRISMA guideline. The literature search was conducted in the PubMed, LILACS and MEDLINE databases. A critical analysis was carried out to determine the methodological rigor of the studies, based on the assessment of the level of scientific evidence. The results showed that the use of hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin or ivermectin, in mild or severe forms of COVID-19, both in treatment and prophylaxis, did not demonstrate any benefit in reducing mortality, hospitalizations or other unfavorable outcomes, without limiting transmission. virus nor preventing the installation of

infection. Concluding that the use of these aforementioned medications as prophylactic and therapeutic measures for COVID-19 is contraindicated, due to the lack of consistent favorable evidence and the numerous reports of adverse outcomes in such treatments.

Keywords: Azithromycin; Chloroquine; Ivermectin; COVID-19; Adverse effects.

Resumen

Durante la pandemia de COVID-19, la comunidad científica buscó con vehemencia medicamentos que pudieran ayudar a tratar la enfermedad en cuestión. Medicamentos como cloroquina, azitromicina e ivermectina se utilizaron como automedicación, antes de confirmarse su eficacia contra el virus y la enfermedad. Después de poco más de dos años desde el inicio de la pandemia mundial de COVID, la forma en que cuidamos nuestra salud todavía suscita hipótesis entre la población sobre las diferentes formas correctas de afrontar la enfermedad, afirmando que diferentes enfoques serían efectivos o no. El objetivo reunió evidencia sobre la farmacocinética, el mecanismo de acción propuesto en COVID-19, los efectos adversos, la eficacia y seguridad de cloroquina/hidroxicloroquina, azitromicina e ivermectina para la profilaxis y el tratamiento de COVID-19. La metodología utilizada fue una revisión integradora, que siguió las recomendaciones de la guía PRISMA adaptada. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, LILACS y MEDLINE. Se realizó un análisis crítico para determinar el rigor metodológico de los estudios, a partir de la valoración del nivel de evidencia científica. Los resultados mostraron que el uso de hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina o ivermectina, en formas leves o graves de COVID-19, tanto en tratamiento como en profilaxis, no demostró ningún beneficio en la reducción de la mortalidad, las hospitalizaciones u otros resultados desfavorables, sin limitar la transmisión. virus ni impedir la instalación de la infección. Concluyendo que el uso de estos medicamentos antes mencionados como medidas profilácticas y terapéuticas para el COVID-19 está contraindicado, debido a la falta de evidencia favorable consistente y los numerosos reportes de resultados adversos en dichos tratamientos.

Palabras clave: Azitromicina; Cloroquina; Ivermectina; COVID-19; Efectos adversos.

1. Introdução

Em dezembro de 2019, o mundo se deparou com o surgimento de uma nova doença, causada pelo vírus SARS-CoV-2, uma variante do Coronavírus. Este foi responsável pela pandemia da COVID-19 iniciada na China, cidade de Wuhan (Yuan et al., 2023).

Diferentes medidas como quarentena, distanciamento social, confinamento em casa e uso de máscaras e antissépticos foram adotados em diversos países. Essas ações foram tomadas para o controle sobre o risco de infecção em massa, desencadeando a exaustão nos sistemas de saúde de cada local. A insegurança causada pela raridade de informações sobre os riscos da doença, assim como sua transmissão, aliada à falta de opções de tratamentos e protocolos de ação criaram um clima de urgência por novas práticas farmacológicas, terapêuticas e profiláticas para o combate essa variante do vírus (Della Porta et al., 2020).

Durante a pandemia de COVID-19, a comunidade científica buscou veementemente por medicamentos que pudessem auxiliar no tratamento da doença em questão. Foram utilizados medicamentos como Ivermectina, Cloroquina e Azitromicina de forma imprudente antes mesmo de se obter provas concretas de sua eficácia contra o vírus, e após vários estudos foram criadas vacinas que auxiliaram na diminuição de sintomas e agravamentos (Gautret et al., 2020).

No Brasil, essas medicações foram utilizadas em larga escala possibilitando a realização de diversos estudos sobre seus efeitos positivos e negativos na população para conseguir analisar os danos que o uso irregular possa ter provocado. Tais estudos foram analisados para mensurar os estragos na saúde que está prática clínica e a “automedicação” geraram, com objetivo de desenvolver uma base de dados confiáveis a fim de melhorar a conduta médica em relação ao COVID-19 (Touret & de Lamballerie, 2020).

A ivermectina, que era amplamente utilizada na medicina veterinária e também em doenças parasitárias em humanos, com ação no sistema nervoso de vermes e parasitas, causando sua paralisia e conseqüentemente a eliminação pelo organismo, em dose única, foi utilizada para tratamento de pacientes com COVID-19, sabendo que seu uso traz riscos graves pela interação com outros medicamentos e, devido a doses além da recomendada, pode causar diversos problemas hepáticos graves. Já a hidroxicloroquina, medicamento análogo a cloroquina, usado como antimalárico e conhecido pela sua ação anti-inflamatória

pode causar, quando utilizada de forma imprudente, graves alterações na fisiologia cardíaca, além de complicações renais e oftalmológicas (Heidary & Gharebaghi, 2020). E a azitromicina, outro medicamento que esteve em alta durante a pandemia, tem efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios, também se mostrou ineficaz no desfecho de pacientes graves de COVID-19, tendo seu uso encorajado apenas em casos muito específicos quando ocorre a entrada de infecções oportunistas bacterianas pulmonares que possam agravar o caso da doença pré-existente (Gautret et al., 2020).

O objetivo deste trabalho foi descrever a farmacocinética da cloroquina/hidroxicloroquina, azitromicina e ivermectina, além de identificar os efeitos adversos da cloroquina/hidroxicloroquina, azitromicina e ivermectina, assim como os eventos adversos em pacientes com COVID-19 durante a pandemia e, compreender a eficácia e nível de segurança da cloroquina/hidroxicloroquina, azitromicina e ivermectina para profilaxia e tratamento da COVID-19.

2. Metodologia

A presente revisão integrativa seguiu as recomendações da diretriz PRISMA adaptada (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis), instrumento que padroniza e aumenta o rigor metodológico dos estudos com esse delineamento (Page et al., 2021). A pergunta norteadora da pesquisa foi: "Cloroquina, Azitromicina e Ivermectina causam mais efeitos adversos ou apresentam ação efetiva na profilaxia e tratamento da Covid-19?"

A busca na literatura foi conduzida nas bases de dados PubMed alocado no *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), LILACS e MEDLINE alocadas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando a estratégia de busca dos seguintes descritores: "ivermectin", "azithromycin"; "chloroquine" e "COVID-19". Os critérios de elegibilidade para as obras foram a disponibilidade do texto completo, idioma, ano de publicação e delineamento do estudo, incluindo apenas artigos publicados em inglês, entre os anos de 2019 e 2023, cujo delineamento fosse meta-análise, ensaio clínico randomizado, triagem clínica ou revisão sistemática.

Os artigos resgatados foram triados a partir da pertinência para a pesquisa, considerando os títulos e resumos. Todas as obras selecionadas foram lidas na íntegra, inclusive suas referências para possível contemplação. Uma análise crítica foi realizada para apurar o rigor metodológico dos estudos, a partir da avaliação do nível das evidências científicas.

Foram consideradas evidências de nível 1 quando obtidas em meta-análise, nível 2 as obtidas em revisões sistemáticas e nível 3 aquelas obtidas em estudos de delineamento experimental, com ensaios clínicos randomizados ou triagens clínicas (Tavares De Souza et al., 2010). Foram incluídas na revisão apenas obras com nível entre 1 e 3, sendo os artigos com nível 1 de evidências aqueles com maior rigor metodológico e com nível 3 os com menor rigor aceitável. Como critérios de exclusão: artigos repetidos; não atendiam níveis básicos das evidências apresentadas para responder a pergunta norteadora.

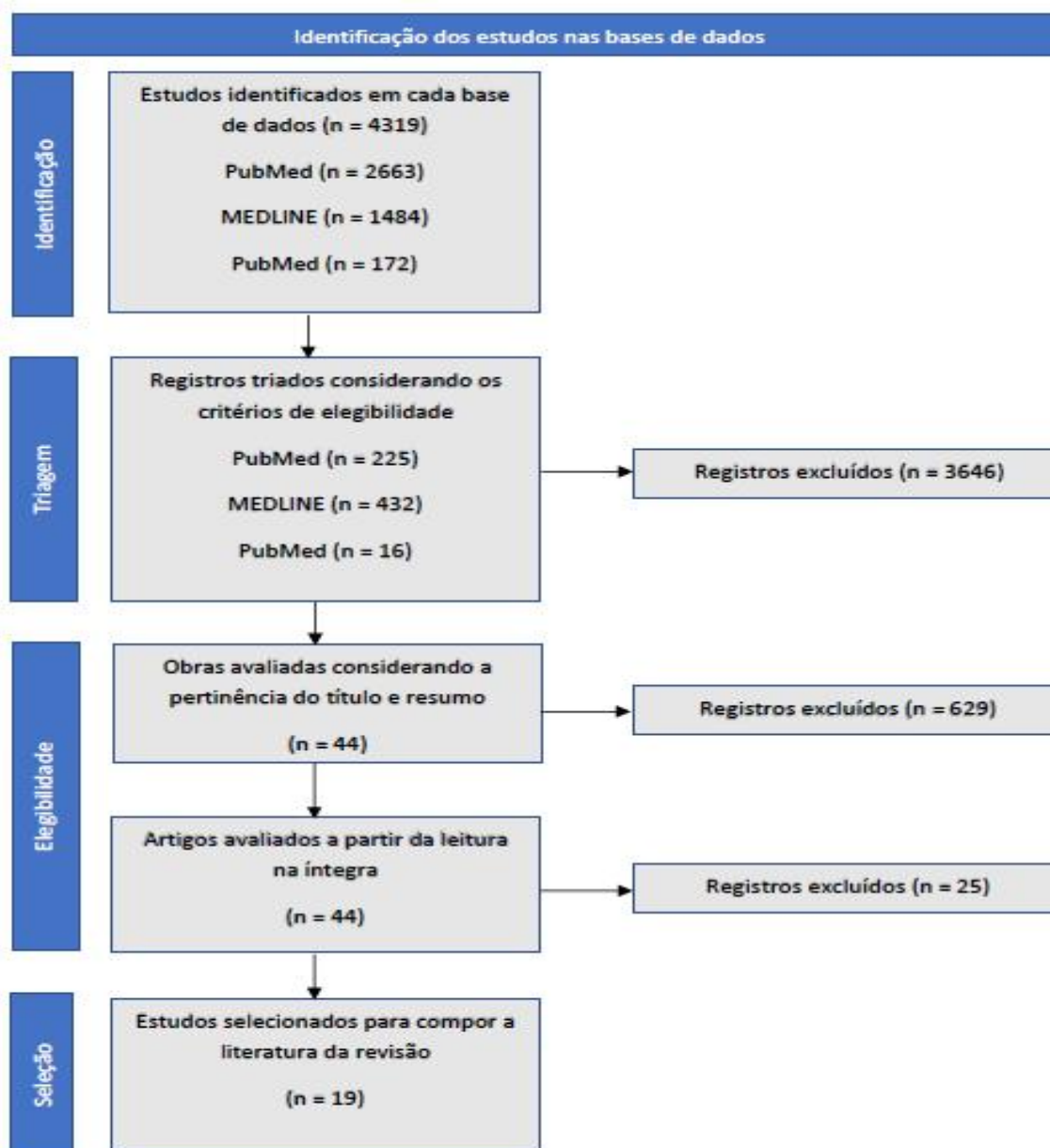
A extração dos dados foi feita com a tabela, um instrumento adaptado e previamente validado por Ursi ES, Gavão CM (2006) (Ursi & Gavão, 2006). Os artigos selecionados na etapa anterior foram categorizados por dois pesquisadores de forma independente utilizando o instrumento, para posterior comparação e correção de possíveis erros de transcrição, garantindo a precisão das informações registradas.

A partir da análise rigorosa das tabelas geradas, interpretação e síntese dos resultados, a discussão foi redigida para organizar de forma narrativas as informações que sobre a farmacocinética, mecanismo de ação proposto na COVID-19, efeitos adversos, eficácia e segurança da cloroquina/ hidroxicloroquina, azitromicina e ivermectina para profilaxia e tratamento da COVID-19, complementando a discussão com o referencial teórico das obras incluídas, explicitando os vieses dos estudos e reiterando as conclusões encontradas.

3. Resultados

No dia 03 de setembro de 2023, a busca realizada nas plataformas resultaram em 4319 obras, das quais apenas 19 foram selecionadas para compor a literatura de base da presente revisão e atenderem aos critérios de inclusão, como demonstra o fluxograma da Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA.



Fonte: Autores (2023).

Os artigos selecionados descreveram os eventos adversos agudos e a longo prazo do uso imprudente de cloroquina, azitromicina e ivermectina para tratamento da COVID-19. A identificação dos estudos, quanto a autoria, país, ano de publicação e nível de evidências se encontra na Tabela 1.

Tabela 1 – Estudos incluídos, por autoria, país, ano de publicação e nível de evidência.

Autoria	País	Ano	Nível de evidências
(Nicol et al., 2020)	Estados Unidos	2020	2
(Yao et al., 2021)	China	2021	1
(Meo et al., 2020)	Arábia Saudita	2020	2
(Das et al., 2020)	Índia	2020	1
(Kashour et al., 2021)	Canadá	2021	1
(Ferreira et al., 2023)	Brasil	2023	2
(Tleyjeh et al., 2021)	Arábia Saudita	2021	1
(Gumilang et al., 2021)	Indonésia	2021	3
(Axfors et al., 2021)	Estados Unidos	2021	1
(Kamel et al., 2022)	Egito	2022	1
(Sekhavati et al., 2020)	Irã	2020	3
(Naggie et al., 2022)	Estados Unidos	2022	3
(Zaidi & Dehgani-Mobara, 2022)	Itália	2022	2
(Shirazi et al., 2022)	Estados Unidos	2022	2
(Marcolino et al., 2022)	Brasil	2022	1
(Rezai et al., 2022)	Irã	2022	3
(Izcovich et al., 2022)	Estados Unidos	2022	2
(Dauner & Dauner, 2021)	Estados Unidos	2021	2
(Barbosa et al., 2023)	Brasil	2023	2

Fonte: Autores (2023).

No Quadro 1 estão apresentados os objetivos principais e as conclusões dos estudos elencados e incluídos na revisão.

Quadro 1 – Descrição do objetivo principal de cada estudo e suas conclusões.

Autoria	Objetivo	Conclusão
(Nicol et al., 2020)	Fornecer informações da farmacologia clínica relevantes para planejar e iniciar estudos clínicos COVID-19 com cloroquina ou hidroxicloroquina	Faltam evidências de ensaios clínicos controlados e randomizados com desfechos de eficácia para uso de cloroquina ou hidroxicloroquina para tratar a COVID-19
(Yao et al., 2021)	Compreender a farmacocinética da cloroquina em pacientes com COVID-19 para fornecer uma base para uma possível otimização do regime de dosagem.	As concentrações sob o regime de dosagem atualmente recomendado estão abaixo da margem de segurança para efeitos colaterais, o que sugere que esses regimes de dosagem são geralmente seguros

(Meo et al., 2020)	Relatar as características biológicas, moleculares, farmacológicas e clínicas da cloroquina e hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19	Não foram encontradas evidências claras de benefícios da terapia com cloroquina para a infecção ambulatorial inicial ou para a profilaxia
(Das et al., 2020)	Avaliar os desfechos virológico da COVID-19 após o uso de cloroquina	A cloroquina não afeta o tempo para a curva virológica em comparação com cuidados habituais na COVID-19
(Kashour et al., 2021)	Avaliar sistematicamente o efeito de cloroquina com azitromicina nos resultados de pacientes com COVID-19	A hidroxicloroquina carece de eficácia na redução da mortalidade de curto prazo ou do risco de hospitalização em pacientes ambulatoriais
(Ferreira et al., 2023)	Analisar ensaios clínicos com cloroquina e hidroxicloroquina, com ou sem macrolídeos, durante a primeira onda de COVID-19	A cloroquina e a hidroxicloroquina não demonstraram vantagens clínicas que justificassem sua inclusão em esquemas para o tratamento ou profilaxia
(Tleyjeh et al., 2021)	Estimar o risco de toxicidade cardíaca por cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19	O tratamento de pacientes com COVID-19 com antimaláricos está associado a um risco importante de prolongamento do intervalo QT, torção de pontas, taquicardia ventricular ou parada cardíaca.
(Gumilang et al., 2021)	Investigar as alterações do intervalo QT e da dispersão da repolarização ventricular após uso de cloroquina e azitromicina durante a pandemia de COVID-19	O tratamento causou um alongamento significativo do intervalo QT, aumentou o intervalo Tp-e e a relação Tp-e/QT
(Axfors et al., 2021)	Estimar os efeitos da hidroxicloroquina e da cloroquina na sobrevida em COVID-19 a partir de todas as evidências atualmente disponíveis	O tratamento com hidroxicloroquina está associado ao aumento da mortalidade em pacientes com COVID-19, e não há benefício da cloroquina
(Kamel et al., 2022)	Investigar a segurança e a eficácia da azitromicina no tratamento de pacientes com Covid-19	O uso de azitromicina não se justifica devido à falta de eficácia e ao risco potencial de resistência bacteriana
(Sekhavati et al., 2020)	Avaliar a eficácia da azitromicina na COVID-19 em um centro de referência	Não houve diferença significativa na taxa de mortalidade entre o grupo controle e o grupo que recebeu azitromicina
(Naggie et al., 2022)	Avaliar a eficácia da ivermectina diariamente por 3 dias em comparação com placebo para o tratamento de COVID-19 leve a moderado precoce	Entre pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve a moderado, o tratamento com ivermectina, em comparação com placebo, não melhorou significativamente o tempo de recuperação
(Zaidi & Dehgani-Mobara, 2022)	Discutir os prováveis mecanismos de ação da ivermectina contra o SARS-CoV-2	Embora várias atividades antivirais tenham sido relatadas para a ivermectina, não existem evidências de que o fármaco contribua para prevenção e tratamento da doença
(Shirazi et al., 2022)	Revisar a eficácia e toxicidade da ivermectina no tratamento para a COVID-19	A ivermectina tem um perfil de segurança melhor do que outras drogas reaproveitadas, mas oferece risco de toxicidade e efeitos adversos graves
(Marcolino et al., 2022)	Resumir e avaliar os resultados clínicos da ivermectina em pacientes com COVID-19	A ivermectina não reduz o risco de mortalidade e a necessidade de ventilação mecânica
(Rezai et al., 2022)	Avaliar a eficácia da ivermectina para pacientes com COVID-19	A ivermectina, comparada ao placebo, não teve um efeito potencial significativo na melhora clínica, redução da admissão na UTI, necessidade de ventilação invasiva e morte em pacientes hospitalizados
(Izcovich et al., 2022)	Resumir os efeitos da ivermectina para a prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19	A ivermectina não melhora os resultados clínicos de pacientes com COVID-19 e seus efeitos como intervenção profilática são incertos

(Dauner & Dauner, 2021)	Resumir os eventos adversos a medicamentos associados ao uso de hidroxicloroquina, cloroquina e azitromicina e comparar com as reações adversas listadas nas bulas dos medicamentos	Os efeitos adversos relatados aumentaram durante a pandemia COVID-19. Foram observadas diferenças no tipo e na frequência dos efeitos adversos para os 3 medicamentos
(Barbosa et al., 2023)	Apresentar recomendações para o tratamento da COVID-19	As recomendações apresentam forte recomendação para o uso de nirmatrelvir/ritonavir em pacientes ambulatoriais, bem como a falta de benefício da hidroxicloroquina e ivermectina

Fonte: Autores (2023)

No Quadro 2 estão os resultados dos estudos sobre os fármacos cloroquina e hidroxicloroquina.

Quadro 2 – Resumo da farmacocinética, efeitos adversos, mecanismo proposto na COVID-19; eficácia e segurança na COVID-19; desfechos na COVID-19 para os fármacos cloroquina e hidroxicloroquina.

Autores	(Axfors et al., 2021; Das et al., 2020; Ferreira et al., 2023; Gumilang et al., 2021; Kashour et al., 2021; Meo et al., 2020; Nicol et al., 2020; Tleyjeh et al., 2021; Yao et al., 2021)
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> - Dose única: 155 mg de hidroxicloroquina e 300 mg ou 600 mg de cloroquina; Não se investigou: parâmetros de exposição, tempo para atingir a concentração sérica máxima e interação com alimentos na absorção; - Distribuição: concentrada nas hemácias, com ligação média a proteínas plasmáticas de 59% (30 a 50% para a hidroxicloroquina), além de baço, pulmões, rins e fígado; - Metabolização: hepática; - Eliminação: renal de 30 a 60 dias.
Efeitos adversos	<ul style="list-style-type: none"> - Ambos fármacos: desconforto gastrointestinal (principal), náuseas, vômitos, diarreia e epigastralgia, (doses elevadas). - Outros efeitos: hipoglicemia, erupções cutâneas (pruriginosas por longos períodos). - Descontinuidade: anemia hemolítica (deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase), toxicidade retiniana e prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. <p>Todos os efeitos adversos, agudos e ao longo prazo, são mais frequentes e intensos diante do uso crônico.</p>
Mecanismo de ação proposto na COVID-19	<p>Utilizados pela suposição de mecanismo antiviral direto e imunomodulador Cloroquina e hidroxicloroquina agem aumentando o pH do endossomo necessário para a fusão celular, prejudicando a glicosilação da enzima conversora de angiotensina 2 e a ligação do vírus aos seus receptores celulares. Além disso, inibem a apresentação de antígenos por células dendríticas, reduzem a produção de citocinas por macrófagos e a sinalização de linfócitos B e T.</p> <p>Acreditava-se ainda que a cloroquina e a hidroxicloroquina regulariam o não início da tempestade de citocinas, associadas à COVID-19, e inibiriam o sistema imune inato para evitar a progressão para formas graves da doença. No entanto, os pesquisadores não entraram em consenso, por serem os estudos clínicos extremamente heterogêneos, além de diferenças nas considerações dos regimes terapêuticos, medidas de desfecho e gravidade da doença. A variabilidade dos pacientes também prejudicou a validação das evidências, já que pacientes com doença leve podem apresentar cargas virais elevadas. Os estudos de Coorte, observacionais realizados com pacientes hospitalizados, tratados com hidroxicloroquina, no início da pandemia, em 2020, não demonstraram benefício algum sobre a diminuição da mortalidade.</p>
Eficácia e segurança na COVID-19	A segurança da cloroquina e hidroxicloroquina para uso terapêutico na profilaxia e tratamento da COVID-19 foi descartada conforme os esquemas terapêuticos in vivo necessitava de altas doses dos fármacos para serem eficientes, como uso de duas doses diárias de 600mg por 10 dias e uso de 900 mg no primeiro dia e 450 mg por dia durante 4 dias subsequentes, neste caso foi observado morte.

Efeitos adversos na COVID-19	<p>A cloroquina e hidroxicloroquina apresentam efeitos adversos bem elucidados, e nos pacientes com COVID-19 são relatadas a probabilidade significativamente elevada de eventos cardiovasculares, incluindo prolongamento do intervalo QT, taquicardia ventricular e parada cardíaca.</p> <p>Apesar da maioria dos estudos descreverem exaustivamente o prolongamento do intervalo QT, como complicação do tratamento imprudente da COVID-19, com os antimaláricos, tais fármacos estão associados aos vários eventos agudos cardiovasculares, incluindo cardiomiopatia, bradiarritmias, arritmias supraventriculares e insuficiência cardíaca, eventos relacionados às altas taxas de hospitalização e óbito, reiterando a toxicidade cardíaca pelo uso indevido de altas doses dessas medicações.</p> <p>A cardiomiopatia se associa aos piores desfechos dentre as cardiopatias, com 24% dos casos evoluindo ao óbito, enquanto as arritmias foram responsáveis por 60-70% das hospitalizações dos pacientes investigados e 11-29% dos óbitos.</p>
------------------------------	--

Fonte: Autores (2023).

No Quadro 3 estão descritos os resultados dos estudos sobre a azitromicina.

Quadro 3 – Resumo da farmacocinética, efeitos adversos, mecanismo proposto na COVID-19; eficácia e segurança na COVID-19; desfechos na COVID-19 para azitromicina.

Autores	(Kamel et al., 2022; Sekhavati et al., 2020)
Farmacocinética	Azitromicina é um antibiótico de amplo espectro indicado para o tratamento de diversas infecções bacterianas do sistema respiratório, gastrointestinal e geniturinário, além de apresentar efeito anti-inflamatório e imunomodulador, ser seguro e bem tolerado.
Efeitos adversos	Cardiotoxicidade com prolongamento de intervalo QT, torção de pontas, arritmias cardíacas, taquicardia ventricular e morte súbita.
Mecanismo de ação proposto na COVID-19	Foi considerado pelas evidências que sugeriam a atividade antiviral do fármaco no epitélio brônquico. Os estudos que avaliaram o tratamento para COVID-19 com azitromicina apresentaram duração do tratamento de 3 a 14 dias, em sua maioria, com divergência nos regimes posológicos, mas com a ausência consistente de benefícios em todos eles.
Eficácia e segurança na COVID-19	Tratamentos com doses e duração maiores que os habituais, não foram capazes de produzir efeitos clinicamente significativos em pacientes com COVID-19, enquanto os efeitos cardiotoxícos foram potencializados em tais terapias, com maior prolongamento do intervalo QT e potencial arritmogênico. Além disso, o uso irracional da azitromicina aumenta a resistência bacteriana e os efeitos adversos já conhecidos do fármaco.
Efeitos adversos na COVID-19	Não existem evidências consistentes que associem o uso de azitromicina com desfechos adversos graves em pacientes com COVID-19. Entretanto, a azitromicina associada à hidroxicloroquina aumentou o número e duração das hospitalizações, o risco de insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares pelo sinergismo dos fármacos, sugerindo que a terapia combinada é mais prejudicial do que a monoterapia com azitromicina.

Fonte: Autores (2023).

O Quadro 4 apresenta os resultados retirados dos estudos sobre o uso de ivermectina no tratamento profilático da COVID-19.

Quadro 4 – Resumo da farmacocinética, efeitos adversos, mecanismo proposto na COVID-19; eficácia e segurança na COVID-19; desfechos na COVID-19 para ivermectina.

Autores	(Izcovich et al., 2022; Marcolino et al., 2022; Naggie et al., 2022; Rezai et al., 2022; Shirazi et al., 2022; Zaidi & Dehghani-Mobaraki, 2022)
Farmacocinética	Ivermectina apresenta rápida absorção oral, alta lipossolubilidade e é amplamente distribuída no organismo. Ao atingir os níveis plasmáticos máximos entre 3 e 4 horas após a administração, circula ligada fortemente às proteínas plasmáticas. A meia-vida plasmática varia de 12 a 66 horas, e é metabolizado no fígado (sistema citocromo P450) e excretado pelo trato gastrointestinal.
Efeitos adversos	Os efeitos adversos mais comuns são fadiga, cefaleia, tontura, sonolência, prurido, edema, erupções cutâneas, febre, odinofagia e diarreia, a maioria classificados como leves ou moderados. Alguns relatos sugerem efeitos oculares (turvação visual e alteração da percepção de cores). Na superdosagem, atravessa a barreira hematoencefálica e se liga aos receptores GABA, superando o efluxo realizado pela bomba glicoproteína P (MDR-1) em doses habituais. Com isso, pode causar convulsões, dispneia, parestesia, neuralgia, encefalopatia e coma
Mecanismo de ação proposto na COVID-19	Ação antiviral direto, mediante entrada nas células infectadas, agindo sobre alvos do hospedeiro necessários para replicação viral ou ação sobre alvos do hospedeiro importantes para o processo inflamatório, como receptores Toll-like. In vitro, na presença de ivermectina as proteínas do SARS-CoV-2 (proteína Spike, proteína de membrana, proteína do envelope e proteína do nucleocapsídeo) são incapazes de se ligar aos receptores do hospedeiro, desestabilizados pelo fármaco. A ivermectina também foi relatada como possível ionóforo em células infectadas, sendo capaz de romper a membrana e induzir a morte celular. Outro efeito in vitro que sugeriu a utilidade do anti-helmíntico na COVID-19 foi o potencial anti-inflamatório direto, ao inibir a produção de citocinas e transcrição de mediadores inflamatórios.
Eficácia e segurança na COVID-19	O uso da ivermectina não está associada à prevenção de COVID-19, no entanto, vale ressaltar que, poucos pesquisadores associaram positivamente, no entanto os estudos tinham alto risco de viés (amostras pequenas, potencialmente fraudulentos e limitações metodológicas). Diversos fatores de confusão não permitem atribuir uma relação causal entre a medicação e a prevenção, reforçando que as evidências disponíveis são insuficientes para qualquer recomendação sobre o uso da ivermectina para a prevenção ou tratamento da COVID-19.
Efeitos adversos na COVID-19	A maioria dos estudos apresentou alto risco de viés para evidências sobre desfechos como ventilação mecânica e mortalidade, especialmente pela escassez de informações para comparação basal dos grupos dos estudos. Os riscos de viés foram elevados decorrentes do processo de randomização, mensuração de desfechos e julgamento geral da resolução ou melhora dos sintomas, hospitalização, eliminação viral e efeitos adversos do tratamento. Ainda, foram observados erros corriqueiros nos ensaios clínicos, como a irregularidade de dados, erros estatísticos, baixa confiabilidade entre avaliadores para todos os domínios e outras falhas, identificadas a partir da análise minuciosa da metodologia dos artigos.

Fonte: Autores (2023).

Visão geral das evidências

As notificações de efeitos adversos das medicações mais prescritas no início da pandemia para tratar ou prevenir a COVID-19 (cloroquina, azitromicina e ivermectina) apresentaram níveis crescentes, principalmente após a declaração da pandemia internacional, graças à prescrição imprudente por parte dos médicos e à automedicação consequente à desinformação em massa. No ano de 2020, mais de 50% dos eventos adversos notificados eram potencialmente desconhecidos até o momento, provavelmente devido aos protocolos empregados de maneira empírica ou pela interação entre os tratamentos e a própria infecção pelo SARS-CoV-2 (Dauner & Dauner, 2021).

Cerca de 50% dos efeitos adversos notificados após o uso indevido de medicações para tratar ou prevenir a COVID-19 poderiam ser evitados, por serem conhecidos antes de tais aplicações. Uma proporção ainda maior seria evitada considerando a Comunicação de Segurança de Medicamentos da agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA), publicada em 24 de abril de 2020 alertando sobre os diversos efeitos adversos da cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina. Anualmente,

cerca de 2 milhões de internações hospitalares são atribuídas aos efeitos adversos de medicações, assim como 1 milhão de atendimentos em serviços de emergência, números que foram substancialmente elevados durante a pandemia da COVID-19 (Dauner & Dauner, 2021). Na Tabela 3, é possível observar um sumário contendo o mecanismo de ação proposto na COVID-19 e os principais efeitos adversos dos fármacos estudados.

Recomendações atualizadas

Em agosto de 2023, foi publicada a Diretriz Pan-Americana para o tratamento da COVID-19 baseada em evidências recentes, obtidas por especialistas membros da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e da Associação Pan-Americana de Infectologia (API) a partir de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados em fase III. Seguindo as recomendações do PRISMA, avaliando o risco de viés a partir do *Cochrane Risk of Bias Tool 2.0* e a qualidade das evidências a partir da *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)*, as evidências foram sintetizadas e recomendações elaboradas, para um manejo da COVID-19 mais eficaz e com suporte científico robusto (Barbosa et al., 2023).

A diretriz apresenta uma recomendação condicional de evidências muito baixas sobre o uso profilático de tixagevimab + cilgavimab em populações de alto risco para formas graves da COVID-19, capaz de reduzir a incidência em 2%, sem eventos adversos importantes. A recomendação forte com certeza moderada das evidências consiste no uso de nirmatrelvir 300 mg + ritonavir 100 mg duas vezes ao dia por 5 dias em pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve, combinação capaz de reduzir a mortalidade e necessidade de hospitalizações, com menores efeitos adversos que outros tratamentos. Também como recomendação forte de certeza moderada das evidências é a contraindicação do uso de hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina ou azitromicina para pacientes ambulatoriais com COVID-19 (Barbosa et al., 2023).

4. Discussão

Foi evidenciado que o uso de hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina ou ivermectina, em formas leves ou graves da COVID-19, para tratamento ou profilaxia, não demonstrou nenhuma redução da mortalidade, hospitalizações ou outros desfechos, além de não limitar a transmissão viral nem evitar a instalação da infecção.

Esta revisão integrativa apresenta limitações, como a possibilidade de perda de publicações relevantes, a variabilidade das evidências em um curto intervalo de tempo, a subnotificação de efeitos adversos, heterogeneidade de esquemas terapêuticos utilizados, probabilidade de estabelecimento de relações causais sem confirmação acurada e risco de viés durante a avaliação de desfechos adversos. Entretanto, os pontos fortes deste estudo foram a inclusão de 19 estudos e avaliação complementar de suas referências bibliográficas, uso de estudos com delineamento metodológico criterioso e com evidências de elevado valor científico, a semelhança das evidências descritas pelas revisões sistemáticas e meta-análises, assim como a exclusão de estudos potencialmente fraudulentos ou com alto risco de viés.

Em revisões semelhantes, observou-se que a prescrição sem fundamentação científica é permitida, mas espera-se dos médicos a capacidade de ponderar o risco-benefício das terapias empíricas. Durante a pandemia, essa capacidade foi prejudicada pela urgência global de medicações para o tratamento e prevenção da COVID-19, fluxo maciço de informações divergentes e incertezas constantes quanto às melhores condutas para abordar a infecção. As notificações de efeitos adversos dos medicamentos estudados (cloroquina, azitromicina e ivermectina) foram cada vez mais numerosas ao longo dos anos de 2020 e 2021, dos quais cerca de 50% eram conhecidos previamente e que poderiam ser evitados com a prescrição consciente por parte dos médicos e o controle da automedicação (Dauner & Dauner, 2021).

Nossas evidências são coerentes com as identificadas em outras revisões sobre o tema. O fosfato de cloroquina e o sulfato de hidroxicloroquina foram explorados em estudos extremamente heterogêneos, considerando os regimes terapêuticos, medidas de desfecho e gravidade da doença, cujas análises *in vitro* e computacionais recomendaram doses e esquemas

terapêuticos desconsiderando a farmacocinética *in vivo*, sem quaisquer testes em animais de laboratório ou humanos. Com isso, os diversos efeitos adversos destes antimaláricos foram notificados compulsoriamente, incluindo desconforto gastrointestinal, náuseas, vômitos, diarreia, epigastralgia e prolongamento do intervalo QT, mais raramente hipoglicemia, erupções cutâneas pruriginosas, anemia hemolítica e toxicidade retiniana (9-17).

A azitromicina, um antibiótico de amplo espectro com efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores foi sugerida para o tratamento da COVID-19 com base em estudos com tamanho amostral pequeno e qualidade metodológica significativamente baixa. Com isso, foram observados numerosos relatos de cardiotoxicidade, associando o macrolídeo ao prolongamento de intervalo QT, torção de pontas, arritmias cardíacas, taquicardia ventricular e morte súbita (18,19).

A ivermectina é um antiparasitário com propriedades antibacterianas, antivirais e antitumorais *in vitro*, sendo sugerida como tratamento para os estágios iniciais da COVID-19, mas em doses 17 vezes maiores que a dose máxima segura permitida. Dessa forma, números alarmantes de notificações de efeitos adversos foram observados no ano de 2020, especialmente fadiga, cefaleia, tontura, sonolência, prurido, edema, erupções cutâneas, febre, odinofagia e diarreia, além de efeitos graves nos casos de superdosagem, incluindo dispneia, parestesia, neuralgia, convulsões, encefalopatia e coma (20-25).

Os incontáveis estudos publicados durante a pandemia tornaram desafiador manter evidências de valor em destaque, principalmente diante de vários protocolos utilizando diferentes associações de medicações, doses e momento para administração de cada uma delas. Entretanto, é fato que várias revisões sistemáticas com elevado rigor metodológico foram descritas e apresentam as mesmas conclusões: o uso de hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina ou ivermectina, para tratamento das formas leves ou graves da COVID-19 ou na profilaxia não demonstrou nenhum benefício na redução da mortalidade, hospitalizações ou outros desfechos, desta forma observou-se que não limita a transmissão viral nem evita a instalação da infecção.

Quanto às implicações para pesquisas futuras, vale ressaltar a importância de avaliar a proporção do uso de cloroquina, azitromicina ou ivermectina para a COVID-19 que pode ser atribuída à prescrição imprudente de médicos ou à automedicação. É válido explorar também as implicações clínicas das superdosagens, frequentes em praticantes da automedicação, que ainda não foram investigadas e detalhadas.

5. Conclusão

O uso de hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina ou ivermectina não apresenta nenhum benefício em pacientes com COVID-19 e também não apresenta ação profilática para a infecção. Apesar disso, aumenta a incidência de efeitos adversos, favorece a resistência bacteriana à azitromicina e ainda oferece riscos de eventos graves pela cardiotoxicidade comum aos três fármacos. Dessa forma, atualmente, ainda contraindica-se hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina e ivermectina como medidas profiláticas e terapêuticas para a COVID-19, pela escassez de evidências favoráveis consistentes e pelos numerosos relatos de desfechos adversos em tais tratamentos.

Desta maneira, vale enfatizar que estudos futuros sejam realizados abordando os efeitos adversos destas medicações relacionadas com a profilaxia e tratamento da COVID-19, com o propósito de contruir uma base de dados confiável e melhorar a prática médica relacionado ao tema proposto.

Referências

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>

- Barbosa, A. N., Chebabo, A., Starling, C., Pérez, C., Cunha, C. A., de Luna, D., Nunes, E. P., Zambrano, G., Ferreira, J. C., Croda, J., Falavigna, M., Gomes-da-Silva, M. M., Thormann, M., Cimerman, S., Parahiba, S. M., Tanni, S., Bernardo, W. M., & Rodriguez-Morales, A. J. (2023). Pan-American Guidelines for the treatment of SARS-CoV-2/COVID-19: a joint evidence-based guideline of the Brazilian Society of Infectious Diseases (SBI) and the Pan-American Association of Infectious Diseases (API). Em *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12941-023-00623-w>
- Das, R., Behera, B., Mishra, B., & Naik, S. (2020). Effect of chloroquine and hydroxychloroquine on COVID-19 virological outcomes: An updated meta-analysis. Em *Indian Journal of Medical Microbiology*. 38(3–4), 265–272. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_20_330
- Dauner, D. G., & Dauner, K. N. (2021). Summary of adverse drug events for hydroxychloroquine, azithromycin, and chloroquine during the COVID-19 pandemic. *Journal of the American Pharmacists Association*, 61(3), 293–298. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2021.01.007>
- Della Porta, A., Bornstein, K., Coye, A., Monrief, T., Long, B., & Parris, M. A. (2020). Acute chloroquine and hydroxychloroquine toxicity: A review for emergency clinicians. Em *American Journal of Emergency Medicine*. 38(10), 2209–2217. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.07.030>
- Ferreira, P. M. P., de Sousa, R. W. R., Dittz, D., E Sousa, J. M. de C., Torres-Leal, F. L., & Bezerra, D. P. (2023). Antimalarials and macrolides: a review of off-label pharmacotherapies during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 59. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902023e21067>
- 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). <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Gumilang, R. A., Siswanto, Anggraeni, V. Y., Trisnawati, I., Budiono, E., & Hartopo, A. B. (2021). QT interval and repolarization dispersion changes during the administration of hydroxychloroquine/chloroquine with/without azithromycin in early COVID 19 pandemic: A prospective observational study from two academic hospitals in Indonesia. *Journal of Arrhythmia*, 37(5), 1184–1195. <https://doi.org/10.1002/joa3.12623>
- Heidary, F., & Gharebaghi, R. (2020). Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. Em *Journal of Antibiotics* (Vol. 73, Número 9, p. 593–602). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>
- Izcovich, A., Peiris, S., Ragusa, M., Tortosa, F., Rada, G., Aldighieri, S., & Reveiz, L. (2022). Bias as a source of inconsistency in ivermectin trials for COVID-19: A systematic review. Ivermectin's suggested benefits are mainly based on potentially biased results. *Journal of Clinical Epidemiology*, 144, 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.12.018>
- Kamel, A. M., Monem, M. S. A., Sharaf, N. A., Magdy, N., & Farid, S. F. (2022). Efficacy and safety of azithromycin in Covid-19 patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Em *Reviews in Medical Virology*. 32(1). <https://doi.org/10.1002/rmv.2258>
- Kashour, Z., Riaz, M., Garbati, M. A., AlDosary, O., Tlayjeh, H., Gerberi, D., Hassan Murad, M., Rizwan Sohail, M., Kashour, T., & Tleyjeh, I. M. (2021). Efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(4), 30–42. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKAA403>
- Marcolino, M. S., Meira, K. C., Guimarães, N. S., Motta, P. P., Chagas, V. S., Kelles, S. M. B., de Sá, L. C., Valacio, R. A., & Ziegelmann, P. K. (2022). Systematic review and meta-analysis of ivermectin for treatment of COVID-19: evidence beyond the hype. *BMC Infectious Diseases*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07589-8>
- Meo, S. A., Zaidi, S. Z. A., Shang, T., Zhang, J. Y., Al-Khlaiwi, T., Bukhari, I. A., Akram, J., & Klonoff, D. C. (2020). Biological, molecular and pharmacological characteristics of chloroquine, hydroxychloroquine, convalescent plasma, and remdesivir for COVID-19 pandemic: A comparative analysis. *Journal of King Saud University - Science*, 32(7), 3159–3166. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.09.002>
- Naggie, S., Boulware, D. R., Lindsell, C. J., Stewart, T. G., Gentile, N., Collins, S., McCarthy, M. W., Jayaweera, D., Castro, M., Sulkowski, M., McTigue, K., Thicklin, F., Felker, G. M., Ginde, A. A., Bramante, C. T., Slandzicki, A. J., Gabriel, A., Shah, N. S., Lenert, L. A., & Hernandez, A. F. (2022). Effect of Ivermectin vs Placebo on Time to Sustained Recovery in Outpatients with Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 328(16), 1595–1603. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18590>
- Nicol, M. R., Joshi, A., Rizk, M. L., Sabato, P. E., Savic, R. M., Wesche, D., Zheng, J. H., & Cook, J. (2020). Pharmacokinetics and Pharmacological Properties of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Context of COVID-19 Infection. Em *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 108(6), 1135–1149.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*, 134, 178–189. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.03.001>
- Rezai, M. S., Ahangarkani, F., Hill, A., Ellis, L., Mirchandani, M., Davoudi, A., Eslami, G., Roozbeh, F., Babamahmoodi, F., Rouhani, N., Alikhani, A., Najafi, N., Ghasemian, R., Mehravaran, H., Hajjalibeig, A., Navaeifar, M. R., Shahbaznejad, L., Rahimzadeh, G., Saedi, M., & Valadan, R. (2022). Non-effectiveness of Ivermectin on Inpatients and Outpatients With COVID-19; Results of Two Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trials. *Frontiers in Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.919708>
- Sekhavati, E., Jafari, F., SeyedAlinaghi, S. A., Jamalimoghadamsiahkali, S., Sadr, S., Tabarestani, M., Pirhayati, M., Zendehtdel, A., Manafi, N., Hajiabdolbaghi, M., Ahmadijad, Z., Kouchak, H. E., Jafari, S., Khalili, H., Salehi, M., Seifi, A., Golestan, F. S., & Ghiasvand, F. (2020). Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: An open-label randomised trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 56(4). <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106143>
- Shirazi, F. M., Mirzaei, R., Nakhaee, S., Nejatian, A., Ghafari, S., & Mehrpour, O. (2022). Repurposing the drug, ivermectin, in COVID-19: toxicological points of view. Em *European Journal of Medical Research*. 27(1). <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00645-8>
- Tavares De Souza, M., Dias Da Silva, M., & De Carvalho, R. (2010). *Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it?* (Vol. 8, Número 1).

Tleyjeh, I. M., Kashour, Z., AlDosary, O., Riaz, M., Tlayjeh, H., Garbati, M. A., Tleyjeh, R., Al-Mallah, M. H., Sohail, M. R., Gerberi, D., Bin Abdulhak, A. A., Giudicessi, J. R., Ackerman, M. J., & Kashour, T. (2021). Cardiac Toxicity of Chloroquine or Hydroxychloroquine in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, 5(1), 137–150. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.10.005>

Touret, F., & de Lamballerie, X. (2020). Of chloroquine and COVID-19. Em *Antiviral Research* (Vol. 177). <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>

Ursi, E. S., & Gavão, C. M. (2006). Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 14(1), 124–131. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692006000100017>

Yao, X., Yan, X., Wang, X., Cai, T., Zhang, S., Cui, C., Wang, X., Hou, Z., Liu, Q., Li, H., Lin, J., Xiong, Z., & Liu, D. (2021). Population-based meta-analysis of chloroquine: informing chloroquine pharmacokinetics in COVID-19 patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 77(4), 583–593. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03032-6>

Yuan, Y., Jiao, B., Qu, L., Yang, D., & Liu, R. (2023). The development of COVID-19 treatment. Em *Frontiers in Immunology* (Vol. 14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125246>

Zaidi, A. K., & Dehgani-Mobaraki, P. (2022). The mechanisms of action of ivermectin against SARS-CoV-2—an extensive review. Em *Journal of Antibiotics* 75(2), 60–71. <https://doi.org/10.1038/s41429-021-00491-6>