

Avaliação de segurança de medicamento *off-label* utilizados no tratamento da COVID-19: revisão sistemática

Safety assessment of *off-label* medication used in the treatment of COVID-19: Systematic review

DOI:10.34115/basrv5n3-010

Recebimento dos originais: 15/04/2021

Aceitação para publicação: 25/05/2021

Fabianny Silva de Oliveira

Farmacêutica

Instituição: Centro Universitário Fametro

Endereço: Av. Constantino Nery, 1937- Manaus/Am

E-mail: fabianny80@gmail.com

Gleyze da Silva Mendonça

Farmacêutica

Instituição: Centro Universitário Fametro

Endereço: Av. Constantino Nery, 1937- Manaus/Am

Socorro de Souza Silva

Farmacêutica

Instituição: Centro Universitário Fametro

Endereço: Av. Constantino Nery, 1937- Manaus/AM

RESUMO

INTRODUÇÃO: O SARS-CoV-2 é um vírus de ácido ribonucleico, composto de uma fita de RNA positiva, com genoma formado por uma molécula de ribose, um ácido fosfórico e uma base nitrogenada, destacando-se a proteína spike e nucleoproteína que compõem a glicoproteína de pico. A glicoproteína faz com que o SARS-CoV-2 penetre na célula do hospedeiro pela ligação do receptor e membrana, fazendo a replicação do vírus em seu interior, ocasionando a transmissão do vírus.**OBJETIVO:** Analisar as principais reações adversas dos medicamentos utilizados de forma off-label no tratamento da COVID-19.**MÉTODOS:** Utilizou-se as palavras chaves nos bancos de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online), Pubmed (Biblioteca Nacional de Medicina) e Lilacs (Literatura Latina – Americana e do Caribe em ciência da saúde).

RESULTADOS: Ao final da pesquisa, foram encontrados nos bancos de dados 120 artigos, desses, 8 na plataforma Scielo, 39 no Lilacs e 73 no Pubmed. Após as etapas de seleção, foram excluídos 109 artigos por meio dos critérios de exclusão e selecionados para análise 11 artigos completos.**CONCLUSÕES:** Os estudos apontam para a falta de evidências conclusivas aos benefícios e a segurança das intervenções terapêuticas contribuindo para a morbidade e mortalidade de pacientes com COVID-19. A utilização de medicamentos off-label manifestou uma quantidade bem significativa de reações adversas, superando os benefícios clínicos.

Palavras-Chaves: “Interações medicamentosas e COVID-19”, “Reações adversas e COVID-19”, “Ivermectina e SARS-CoV-2”, “Azitromicina e SARS-CoV-2”, “Cloroquina e SARS-CoV-2” e “Hidroxicloroquina e SARS-CoV-2”.

ABSTRACT

INTRODUCTION: SARS-CoV-2 is a ribonucleic acid virus, composed of a positive RNA strand, with a genome formed by a ribose molecule, a phosphoric acid and a nitrogenous base, highlighting the spike protein and nucleoprotein that make up the peak glycoprotein. The glycoprotein causes SARS-CoV-2 to penetrate the host cell by binding the receptor and membrane, causing the virus to replicate inside, causing the transmission of the virus.**OBJECTIVE:** To analyze the main adverse reactions of drugs used off-label in the treatment of COVID -19.**METHODS:** Key words were used in the Scielo (Scientific Electronic Library Online), Pubmed (National Library of Medicine) and Lilacs (Latin American and Caribbean Literature in health science) databases.**RESULTS:** At the end of the research, 120 articles were found in the databases, of these, 8 on the Scielo platform, 39 on Lilacs and 73 on Pubmed. After the selection steps, 109 articles were excluded through the exclusion criteria and 11 full articles were selected for analysis.**CONCLUSIONS:** Studies point to a lack of conclusive evidence on the benefits and safety of therapeutic interventions contributing to the morbidity and mortality of patients with COVID-19. The use of off-label medications showed a very significant amount of adverse reactions, exceeding the clinical benefits.

Keywords: "Drug interactions and COVID-19", "Adverse reactions and COVID-19," Ivermectin and SARS-CoV-2 ", " Azithromycin and SARS-CoV-2 ", " Chloroquine and SARS-CoV-2 "and" Hydroxychloroquine and SARS-CoV-2”.

1 INTRODUÇÃO

No país da China, cidade Wuhan, província de Hubei, as autoridades sanitárias identificaram no dia 7 de janeiro de 2020 um novo coronavírus (SARS-CoV-2), chamado oficialmente pela Organização Mundial de Saúde (OMS), de COVID-19. (DENIZ et al., 2020).

Devido à velocidade da propagação do vírus, a OMS no dia 30 de janeiro declarou uma Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional (PHEIC). (LANA et al., 2020). No Brasil, por meio da portaria nº 454 de 20 de março de 2020, foi declarada transmissão comunitária em todo território brasileiro. (LIMA et al., 2020).

O SARS-CoV-2 (pertencente à família viral Coronaviridae, do gênero betacoronavírus) é um vírus de ácido ribonucleico (RNA), composto de uma fita de RNA positiva, com genoma formado por uma molécula de ribose, um ácido fosfórico e uma base nitrogenada, com aproximadamente 29 proteínas, destacando-se a proteína S (Spike) e proteína N (Nucleoproteína) que compõem a glicoproteína de pico (Uzunian, 2020). A glicoproteína faz com que o SARS-CoV-2 penetre na célula do hospedeiro pela ligação

do receptor e membrana ocasionando a replicação do vírus em seu interior. (UZUNIAN, 2020).

Entre os medicamentos que estão sendo utilizados para a terapia do SARS-CoV-2, são os chamados (off-label) fármacos que não foram indicados para o tratamento conforme a bula ou não foram homologados pela ANVISA e os de uso compassivo que estão em fase de teste laboratorial. (TRITANY F.R; TRITANY F.E, 2020). Dentre os fármacos utilizados estão os antivirais, antibióticos, antiparasitários e outros medicamentos de diferentes classes terapêuticas. (AMIB, 2020),

Contribuindo para o aparecimento das reações adversas, como exemplo no caso da hidroxicloroquina e cloroquina que, apresentam toxicidade retiniana, principalmente a pacientes obesos devido o clearance, que encontra-se elevada, as contraindicações do fármaco ressalta a dose diária de 400mg e não devem ser usados em pacientes com problemas renais ou hepáticos. (MENEZES, R. C; SANCHES C; CHEQUER D. M. F., 2020).

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

O Conselho Regional de Farmácia de São Paulo (CRF-SP), apresentou uma nota técnica ressaltando que a ivermectina precisa de comprovação científica em in vivo, para demonstrar o uso seguro do medicamento ao paciente da COVID-19, considerando as reações adversas com um fator de cuidado, principalmente por causar problemas oculares como irritação, vermelhidão, dores nas pálpebras, edemas entre outras reações. (CRF-SP, 2020).

Neste contexto, o desenvolvimento deste trabalho justifica-se pela avaliação de segurança de medicamentos off-label utilizados no tratamento da COVID-19.

O objetivo foi analisar as principais reações adversas associados ao uso de medicamentos off-label utilizados no tratamento da COVID -19.

2 MÉTODOS

Tipo de estudo

Realizou-se um estudo de revisão sistemática. Organizado de acordo com os critérios preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Prisma). A pesquisa foi realizada no período de 1 de setembro de 2020 a 31 de outubro de 2020, compreendendo um período de um mês.

Questão Norteadora

Avaliação de segurança de medicamentos off-label utilizados no tratamento do COVID-19.

Estratégias de Busca

Foram realizadas buscas por meio das palavras-chave no acrônimo de Descritores em Ciências da Saúde, (DeCS), com as seguintes palavras:

Português: “Interações medicamentosas e COVID-19”, “Reações adversas e COVID-19”, “Ivermectina e SARS-CoV-2”, “Azitromicina e SARS-CoV-2”, “Cloroquina e SARS-CoV-2” e “Hidroxicloroquina e SARS-CoV-2”, separado pelo operador booleano “e”.

Inglês: “Drug interactions and COVID-19”, “Adverse reactions and COVID-19”, “Ivermectin and SARS-CoV-2”, “Azithromycin and SARS-CoV-2”, “Chloroquine and SARS-CoV-2 ”and“ Hydroxychloroquine and SARS-CoV-2 ”, separated by the Boolean operator “and ”.

Base de dados

Utilizou-se as palavras chaves nos bancos de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online), Pubmed (Biblioteca Nacional de Medicina) e Lilacs (Literatura Latina – Americana e do Caribe em ciência da saúde).

As duplicações de artigos foram gerenciadas pelo programa de referências bibliográficas Mendeley. Os artigos selecionados foram transferidos para a tabela com o objetivo de identificar os resultados que respondessem ao estudo.

Critérios de inclusão

Foram incluídos estudo de ensaio clínico, estudo observacional, retrospectivo, ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto e observacional/prospectivo que respondessem ao título da pesquisa, nos idiomas português e inglês, publicados a partir de janeiro de 2020 a dezembro de 2020.

Critérios de exclusão

Foram excluídos artigos de revisão sistemática e que abordassem outras farmacoterapias, idiomas que não estivessem na estratégia de busca, estudos incompletos, bem como as duplicações gerenciadas pelo programa de referências bibliográficas Mendeley.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 120 artigos no total, sendo: PUBMED 73, LILACS 39 e SCIELO 8. Destes, 30 foram excluídos por não estarem de acordo com o objetivo do estudo e 3 duplicados, ficando 87 artigos para avaliação do título e resumo. Após a leitura foram excluídos 8 artigos no idioma espanhol e 13 por não abordarem a respeito do tema central. Obtendo para análise 66, no qual 12 foram excluídos. Ficando 54 estudos para leitura do texto completa e elegibilidade no qual foram excluídos 44 por tratamento de outras farmacoterapia. Incluído 10 trabalhos que satisfizeram os critérios de inclusão no qual as três revisoras realizaram a leitura do texto completo e em acordo selecionaram para a realização do artigo. Representados na figura 1 as fases de revisão sistemática. Na tabela 1 encontra-se o nome do autor, ano, banco de dados, medicamentos utilizados ao tratamento, número de pacientes, intervenções farmacoterapêuticas e reações adversas. Além de 4 ensaio clínico, 2 estudo observacional, 2 retrospectivo, 1 ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto e 1 observacional/prospectivo.

Figura 1 – Fluxograma da informação com as fases de revisão sistemática.

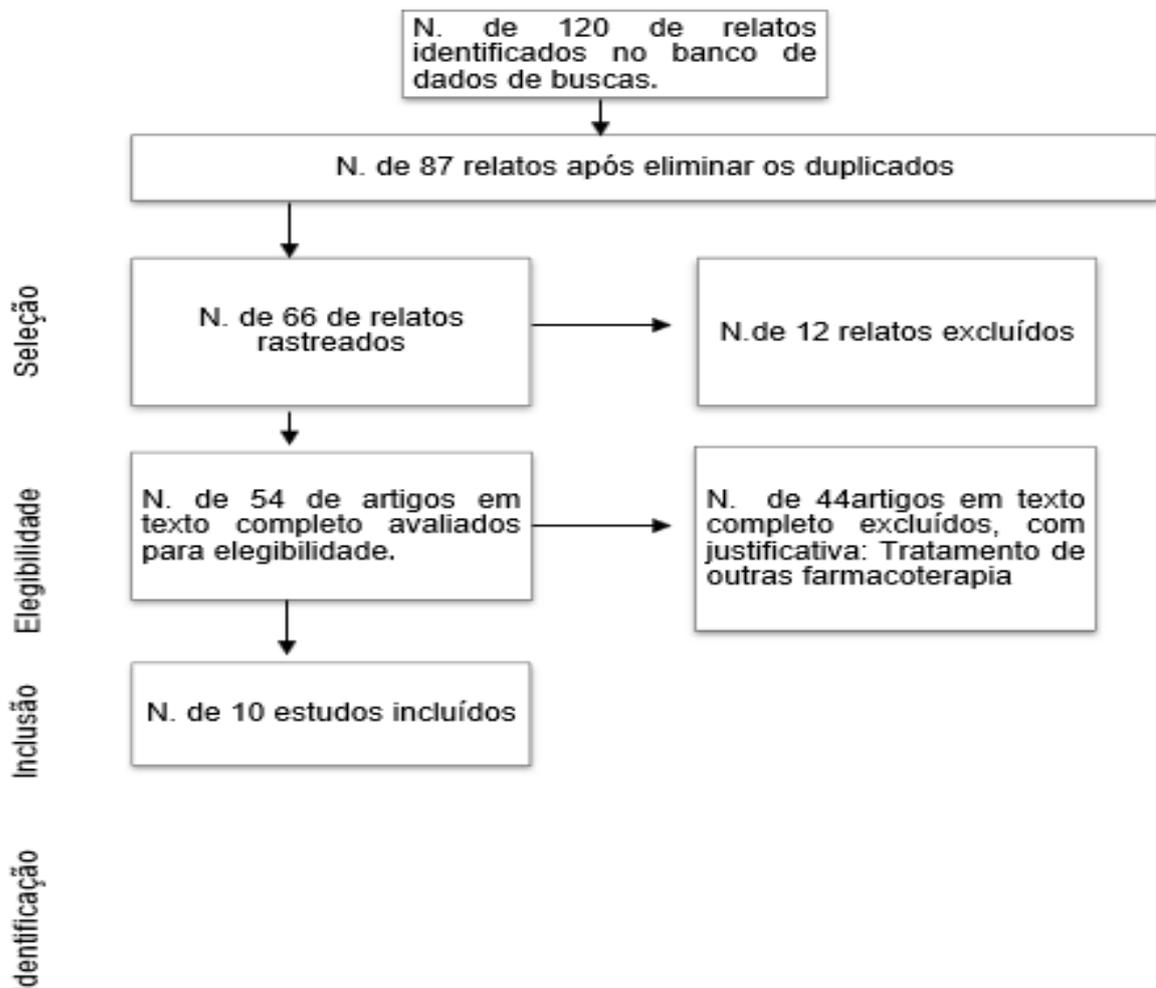


Tabela 01 – Intervenções farmacoterapêuticas e reações adversas tratamento do COVID-19

Autor/ Ano/ Banco de dados	Medicamentos	Pacientes	Intervenções farmacoterapêuticas	Reações adversas
1. Rajter et al., 2020.	Ivermectina	173 pacientes	Receberam mais de uma dose oral de ivermectina a 200 µg / kg.	Edema periférico, taquicardia, tontura e prurido entre outros.
2. Camprubí et al., 2020.	Ivermectina	13 pacientes	Foram tratados com IVM a 200 µg / kg, em dose única.	Pneumonia em organização, embolia pulmonar e infecção por Strongyloides.
3. Borba et al., 2020.	Cloroquina	81 pacientes	(600 mg CQ duas vezes ao dia por 10 dias) e (450 mg duas vezes ao dia no dia 1 e uma vez ao dia por 4 dias).	Prolongamento do intervalo QT e problemas cardíacos graves
4. Self WH, et al., 2020	Hidroxicloroquina	479 pacientes	Hidroxicloroquina (400 mg duas vezes ao dia para 2 doses, depois 200 mg duas vezes ao dia para 8 doses)	Prolongamento do intervalo QT, transtorno convulsivo, cardiomiopatia, dor no peito, infarto do miocárdio, náusea, vômito entre outras.
5. Boulware et al., 2020	Hidroxicloroquina	821 participantes	Dentro de 4 dias receberam placebo ou hidroxicloroquina (800 mg uma vez, seguido de 600 mg em 6 a 8 horas, depois 600 mg por dia por 4 dias adicionais).	Náusea ou estômago embrulhado, mudanças visuais, reação alérgica, dor de cabeça, reação cutânea, irritabilidade, tontura ou vertigem entre outras.
6. Gautret, et al., 2020.	Hidroxicloroquina e azitromicina	80 paciente	Combinação de 200 mg de sulfato de hidroxicloroquina oral, 3 x 1 dia durante dez dias, combinada com azitromicina (500 mg em D1 seguido de 250 mg por dia durante os quatro dias seguintes).	Prolongamento do intervalo QT, náusea, vômito, diarreia e visão turva.
7. Cavalcante et al., 2020.	Hidroxicloroquina e Azitromicina	507 pacientes	Hidroxicloroquina em uma dose de 400 mg 2 vezes ao dia por 7 dias (grupo de hidroxicloroquina sozinha), ou um dose de 400 mg 2 vezes ao dia mais azitromicina na dose de 500 mg 1 vez ao dia durante 7.	O prolongamento do intervalo QT e níveis altos das enzimas hepáticas.
8. Million et al., 2020.	Hidroxicloroquina e azitromicina	1061 pacientes	HCQ (200 mg três vezes ao dia por dez dias) + AZ (500 mg no 1 dia e seguido de 250 mg por dia nos próximos quatro dias).	Gastrointestinais ou cutâneos, dor de cabeça, insônia e visão turva.
9. Hsia et al., 2020.	Hidroxicloroquina, cloroquina e azitromicina.	105 pacientes	Recebeu cloroquina (250 mg ou 500 mg), hidroxicloroquina (400 mg) e / ou azitromicina (250 mg ou 500 mg).	Prolongamento QT, e problemas cardíacos
10 Saleh et al., 2020.	Hidroxicloroquina, cloroquina e azitromicina.	201 pacientes	Cloroquina 500 mg por via oral duas vezes ao dia por 1 dia seguido de 500 mg por via oral uma vez ao dia por 4 dias, hidroxicloroquina 400 mg por via oral duas vezes ao dia por 1 dia seguido de 200 mg por via.	O prolongamento do intervalo QT e problemas cardíacos.

Ivermectina

Um estudo somente com pacientes hospitalizados de covid-19 recebendo dose oral de ivermectina (IVM) de 200 µg / kg, demonstrou as seguintes reações adversas 1% de elevação na alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase (2%), náusea (2%), diarreia (2%), diminuição da contagem de leucócitos (3%), edema periférico (3%), taquicardia (3%), tontura (3%) e prurido (3%). (Rajter et al., 2020.)

No outro estudo retrospectivo com 13 pacientes com COVID-19 grave, recebendo intervenção terapêutica com 200 µg / kg IVM em dose única, manifestou as seguintes reações: pneumonia (n = 1), embolia pulmonar (N=1) e infecção por *Strongyloides* sp. (n=1). A dose do tratamento não melhorou os resultados clínicos e nem microbiológicos, comparação realizada com outro grupo que não recebeu IVM. Como o estudo foi administrado em estágios finais da infecção a dose única do medicamento poderia estar abaixo da medição da curva de dose-resposta IC50 para infecção por SARSCoV-2. Os autores sugerem uma avaliação de altas doses de IVM em ensaios clínicos randomizados para testar a eficácia da IVM em pacientes com COVID-19, especialmente na fase inicial da doença. (Camprubí et al.,2020)

Stricker; Fesler. 2020, relata em seu estudo que a meia-vida da ivermectina é de 12 a 36 horas e seus precursores bioquímicos permanecem por até 12 dias. Ressaltando que a dosagem de 0,15–0,2 mg/kg apresentou menos reações adversas. Para utilização dessa farmacoterapia é necessário mais estudos clínicos que evidenciem a segurança para o tratamento da Covid-19.

Cloroquina

Em um estudos utilizando o tratamento de cloroquina 600 mg observou que não é recomendada a alta dosagem para pacientes gravemente enfermos com COVID-19, principalmente associada a outros fármacos, pois o metabolismo do fármaco é degradado lentamente, dificultando sua distribuição, além disso, as enzimas CYP hepáticas ligam-se lentamente a biotransformação, tornando o fármaco um risco potencial à toxicidade. Essa farmacoterapia tem efeitos bloqueadores no canal de potássio, aumentando o prolongamento do intervalo QTc e ocasionando problemas cardíacos. Por este motivo o tratamento por 10 dias está associado a maior frequência dos efeitos tóxicos e letalidade (63,6,0%), afetando principalmente o prolongamento do intervalo QTc (≥ 500 milissegundos) e taquicardia ventricular. Enquanto no grupo de baixa dosagem recebendo 450 mg duas vezes ao dia apresentou menor letalidade (36,4%) na administração do

farmacoterapia, manifestando menos reações adversas (18,9%). Os autores não aprovaram a intervenção no tratamento de alta dosagem ressaltando que os efeitos adversos superam os benefícios. (Borba et al., 2020).

Hidroxicloroquina

Em um estudo com pacientes randomizados, hospitalizados com doença respiratória associada à COVID-19, recebendo inicialmente 2 doses de hidroxicloroquina 400 mg duas vezes ao dia em 12 -1 2 horas, seguida com 2 dose de 200 mg duas vezes ao dia, em 12-12 horas, durante 5 dias. Apresentou entre 24 e 48 horas um QTc maior que 500 ms para 14,0% dos pacientes, manifestando citopenia, aspartato aminotransferase plasmática aumentada, parada cardíaca, hipoglicemia sintomática, taquiarritmia ventricular e convulsão. Os autores não apoiam o uso de intervenção do fármaco hidroxicloroquina para o tratamento de COVID-19 entre adultos hospitalizados. (Self et al., 2020).

Um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a profilaxia pós-exposição com hidroxicloroquina, verificou que os efeitos colaterais foram mais frequentes com a intervenção da hidroxicloroquina do que com placebo. Dos pacientes alocados no braço de tratamento, 40,1% (n =140) relataram reações adversas no quinto dia, em comparação com 16,8% (n=59) recebendo placebo, sendo as principais: náusea, fezes amolecidas e desconforto abdominal. Não houve relato de reações adversas graves relacionadas à intervenção ou casos de arritmia cardíaca. (Boulware et al., 2020).

Hidroxicloroquina e azitromicina

Um estudo observacional não controlado e não comparativo em uma coorte incluindo 80 pacientes, utilizando associação de hidroxicloroquina e azitromicina, manifestou casos de náusea ou vômito (n=2), diarreia (n=4) e visão turva (n=1), no qual o risco do prolongamento QTc (460 e 500 ms), foi observado por infectologista e cardiologista é interrompido quando as ondas do eletrocardiograma mostraram anormalidade e o nível de ionograma, níveis séricos de potássio estavam aumentadas, o estudo relata que as reações adversas foram raras e leves. (Gautret et al., 2020).

Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, aberto, de três grupos e controlado, evidenciou reações adversas graves no tratamento com hidroxicloroquina em associação com azitromicina, sendo este: embolia pulmonar (n = 2), prolongamento do QTc (n= 1), infarto do miocárdio (n= 1) e hemorragia da parede abdominal (n=1), em

pacientes que receberam apenas hidroxicloroquina, os eventos adversos graves foram: bradicardia (n= 1) e pneumotórax (n= 1); no grupo que não recebeu hidroxicloroquina nem azitromicina, os eventos adversos graves foram bradicardia (n= 1) e vômitos graves (n= 1). Os autores ressaltaram que não encontraram resultados significativos na utilização do tratamento padrão da hidroxicloroquina sozinho ou associado durante 15 dias, notando também, que hidroxicloroquina com azitromicina ou isoladamente tiveram mais reações adversas com prolongamento do intervalo QTc e elevação dos níveis de enzimas hepáticas do que os pacientes que não receberam nenhum dos dois medicamentos.(Cavalcanti et al., 2020).

Em um estudo retrospectivo com total 1.061 pacientes 2,3% dos pacientes relataram eventos adversos como diarreia (n=12), dor abdominal (n= 3), dor de cabeça (n=3), náusea (n=2), insônia (n=2), visão turva transitória (N=2), vômito, (n=1), urticária (n=1), erupção cutânea eritematosa e bolhosa (n=1) e 3 pacientes deixaram o tratamento por critérios médicos por apresenta mais de uma reação adversas (Million et al., 2020).

Dos 3 artigos com a intervenção da hidroxicloroquina mais a azitromicina todos apresentaram aumento no prolongamento do intervalo QT, evidenciando atenção na farmacoterapia desses fármacos.

Hidroxicloroquina, cloroquina e azitromicina

Em dois estudos, as intervenções com cloroquina, hidroxicloroquina com e sem azitromicina resultaram no prolongamento QTc ≥ 60 ms e valor basal o QTc ≥ 500 apresentando maiores chances de mortalidade comparado ao que não utilizava os medicamentos. (Hsia et al.,2020). A utilização dessa farmacoterapia manifestou taquicardia ventricular, fibrilação atrial com maior frequência. (Saleh et al.2020).

É necessária uma investigação mais aprofundada desta terapia combinada, principalmente que evidencie eficácia e segurança no tratamento a pacientes da COVID-19.

Encontramos limitações em encontrar estudos individuais de intervenções dos medicamentos cloroquina e ivermectina que registrem as reações adversas pois atualmente os estudos estão em andamento.

4 CONCLUSÃO

Os estudos apontam para a falta de evidências conclusivas aos benefícios e a segurança das intervenções terapêuticas contribuindo para a morbidade e mortalidade de

pacientes com COVID-19. A utilização de medicamentos off-label manifestou uma quantidade bem significativa de reações adversas, superando os benefícios clínicos. Vimos, no tratamento com cloroquina e hidroxicloroquina e associação, um aumento acentuado no prolongamento do QT. Enquanto no tratamento de ivermectina, edema periférico, taquicardia, tontura e prurido entre outros sintomas, mostrando que estes medicamentos necessitam de mais estudos clínicos que garanta a segurança para o tratamento da Covid-19.

REFERÊNCIAS

DENEZ, K. et al., 2020. Relatório do questionário de acompanhamento farmacoterapêutico aplicado na população de Itajaí referente a COVID-19. Itajaí, santa Catarina, 2020. Disponível em: <https://amhb.org.br/wp-content/uploads/2020/08/Itajai-SC-Relat%C3%B3rio-do-question%C3%A1rio-de-acompanhamento-farmacoterap%C3%AAutico-aplicado-na-popula%C3%A7%C3%A3o-de-Itaja%C3%AD-referente-a-COVID-19-17-07-201.pdf>. Acesso em: 16 Out. 2020.

LANA, Raquel et al. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, p. 1-1, 13 mar. 2020. Acesso em: 16 out. 2020.

LIMA, Kenio et al. Idosos vivendo em distanciamento social: possibilidades para lidar com Covid-19. Rev. bras. geriatr. gerontol., Rio de Janeiro, p. 1-1, 20 maio 2020.. Acesso em: 15 out. 2020.

UZUNIAN, Armênio. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. J. Bras. Patol. Med. Lab., Rio de Janeiro, p. 1-1, 25 set. 2020. Acesso em: 1 dez. 2020.

TRITANY, Rafael; TRITANY, Érika. Serviços Farmacêuticos no Enfrentamento à COVID-19: Uma Revisão Integrativa da Literatura. Saúde em Redes, Rio de Janeiro, p. 7-24, 9 set. 2020. Acesso em: 18 out. 2020.

CHAVES, Elana et al. Considerações sobre os medicamentos com potencial efeito farmacológico para o vírus SARS-HCoV-2. Departamento de Farmácia AMIB, São Paulo, p. 1-10, 5 abr. 2020. Acesso em: 18 out. 2020.

MENEZES, Carolline; SANCHES, Cristina; CHEQUER, Farah. Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19. O que sabemos até o momento?. Revista de Saúde e Ciências Biológicas, Minas Gerais, p. 1-7, 1 ago. 2020.. Acesso em: 18 out. 2020.

Mizusaki Imoto A, Bernarda Donato Gottems L, Paiva Castelo Branco H, Aniceto Santana L, Luis Ramos Monteiro O, Eduardo Soares Fernandes S, Ferreira Amorim F. Cloroquina e Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19: Sumário de Evidências. Com. Ciências Saúde [Internet]. 13º de abril de 2020 [citado 1º de out.de 2020];31(Suppl 1):17-30. Acesso em: 01 out. 2020.

CRF-SP. Uso da ivermectina. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2 de julho de 2020 Disponível em <http://www.crfsp.org.br/noticias/11380-crf-sp-emite-nota-sobre-o-uso-de-ivermectina-no-tratamento-de-covid-19.html>. Acesso em: 13 Nov. 2020.

MALFARÁ et al. Estratégias e resultados do Serviço de Farmácia Clínica no tratamento de pacientes com COVID-19. Revista de qualidade HC, 2020. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, SP. Disponível em <https://www.hcrp.usp.br/revistaqualidade/uploads/Artigos/255/255.pdf>. Acesso em: 15 Out. 2020.

RAJTER, Juliana et al. O uso de ivermectina está associado a uma mortalidade mais baixa em pacientes hospitalizados com doença por coronavírus em 2019: a ivermectina no estudo COVID dezenove. *CHEST*, [S. l.], p. 1-8, 13 out. 2020. Acesso em: 2 jan. 2021.

CAMPRUBÍ, Daniel et al. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. *PLoS One*, [S. l.], p. 1-1, 11 nov. 2020. Acesso em: 3 jan. 2021.

BORBA, Mayla et al. Efeito de doses altas versus baixas de difosfato de cloroquina como terapia adjuvante para pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave infecção por coronavírus 2 (SARS-CoV-2). *JAMA Netw Open.*, [S. l.], p. 1-1, 24 abr. 2020.

SELF, Wesley et al. Efeito da hidroxicloroquina no estado clínico em 14 dias em pacientes hospitalizados com COVID-19. *JAMA*, [S. l.], p. 1-1, 9 nov. 2020. Acesso em: 2 fev. 2021.

BOULWARE, David et al. Um ensaio randomizado de hidroxicloroquina como profilaxia pós-exposição para Covid-19. *N Engl J Med.*, [S. l.], p. 1-1, 3 jun. 2020. Acesso em: 6 fev. 2021.

GAUTRET, Philippe et al. Efeito clínico e microbiológico de uma combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em 80 pacientes com COVID-19 com acompanhamento de pelo menos seis dias: um estudo observacional piloto. *Travel Med Infect Dis.*, [S. l.], p. 1-1, 11 abr. 2020. Acesso em: 7 fev. 2021.

CAVALCANTI, Alexandre et al. Hidroxicloroquina com ou sem azitromicina em Covid-19 leve a moderado. *N Engl J Med.*, [S. l.], p. 1-1, 23 jul. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397242/>. Acesso em: 10 fev. 2021.

MILLION, Matthieu et al. Tratamento precoce de pacientes COVID-19 com hidroxicloroquina e azitromicina: uma análise retrospectiva de 1.061 casos em Marselha, França. *Travel Med Infect Dis.*, [S. l.], p. 1-1, 5 maio 2020.

HSIA, Brian et al. Prolongamento QT em uma população urbana diversa de pacientes com COVID-19 tratados com hidroxicloroquina, cloroquina ou azitromicina. *J Interv Card Electrophysiol.*, [S. l.], p. 1-1, 11 jul. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7352082/>. Acesso em: 4 mar. 2021.

SALEH, Moussa et al. Efeito da cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina no intervalo QT corrigido em pacientes com infecção por SARS-CoV-2. *Circ Arrhythm Electrophysiol.*, [S. l.], p. 1-1, 29 abr. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7299095/>. Acesso em: 7 mar. 2021.

STRICKER, Raphael; FESLER, Melissa. Reduzindo o risco: profilaxia pré-exposição para COVID-19. *Infect Drug Resist.*, [S. l.], p. 1-1, 19 out. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7586021/>. Acesso em: 9 mar. 2021.