

**UniAGES
Centro Universitário
Bacharelado em Farmácia**

DANIELLA ARAGÃO DOS SANTOS

**COROQUINA: uso indiscriminado e toxicidade no manejo
de pacientes com COVID-19.**

**Paripiranga
2021**

DANIELLA ARAGÃO DOS SANTOS

**CLOROQUINA: uso indiscriminado e toxicidade no manejo
de pacientes com COVID-19.**

Monografia apresentada no curso de graduação do Centro Universitário AGES como um dos pré-requisitos para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Adriano Santos Souza

Paripiranga
2021

DANIELLA ARAGÃO DOS SANTOS

CLOROQUINA: uso indiscriminado e toxicidade no manejo de pacientes com COVID-19.

Monografia apresentada como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia, à Comissão Julgadora designada pelo colegiado do curso de graduação do Centro Universitário AGES.

Paripiranga, ____ de _____ de 2021.

BANCA EXAMINADORA

UniAGES (MSC.)

UniAGES (Dr. Carlos Adriano Santos Souza)

Aos meus pais e ao meu esposo. Com amor!

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me fazer acreditar em todos os meus sonhos e por ter me mantido na trilha certa, durante essa trajetória e por ter me dado resiliência suficiente para chegar até o final.

Ao Meu Pai, Vicente Ribeiro, que está presente em todos os momentos da minha vida, me guiando e me protegendo. A minha mãe, Lindaura Aragão, que tanto se doou e foi a melhor mãe (meus exemplos). Muito obrigada! Devo tudo a vocês dois e, sem vocês, a realização desse sonho não seria possível. Esse sonho é nosso!

Ao meu esposo, Thiago Menezes, por compreender que nem todos os dias são de sol na trajetória de um discente. Que nunca me faltou com uma palavra de apoio, força e cumplicidade. Obrigada por tanto, meu maior incentivador e companheiro.

Aos meus companheiros de trajetória na faculdade e amigos que a vida me deu, Nilo (minha versão masculina, rrsrs), Márcia, Pedro Henrique, Andressa, Carlla, Layllane, Mariana e Erica. Obrigada por todos os bons momentos, riso frouxo, companheirismo e puxões de orelhas. Aprendi a amar cada particularidade de cada um de vocês. Obrigada por tanto.

Às minhas irmãs, Cristina, Tereza, e Maria José, por sempre terem me acolhido e por tanto amor a mim doado. Amo vocês!

Ao meu querido professor e orientador, Carlos Adriano. Obrigada por ter intercalado seu tempo como orientador e psicólogo (rrrsrsr). Por ter nos acolhido tanto nesse momento tão aflituoso, por tanta paciência e ensinamentos (que não foram poucos). Expresso aqui a minha gratidão pela incansável dedicação em sala de aula, por compartilhar sua sabedoria, tempo e sua experiência, por ter sempre tentado nos guiar pelo melhor caminho profissional em nossa trajetória.

Gratidão aos professores, em especial, Gustavo Alencar, Valéria, Ana Carla, Daniela e Ingrid Borges Cerqueira. Minha eterna gratidão por todos os ensinamentos, pela serenidade e pela partilha de conhecimento.

Também gostaria de deixar um agradecimento especial ao coordenador do curso, Fábio Kovacevic, por toda paciência e por estar presente desde o início da minha graduação.

RESUMO

Introdução: A Hidroxicloroquina e Cloroquina são medicamentos antimaláricos que receberam notícias e atenção da mídia mundial no tratamento de pacientes com doença coronavírus em 2019 (COVID-19). Este medicamento foi usado com base em suas propriedades antimicrobianas e antivirais, apesar da falta de evidências definitivas de eficácia clínica e segurança para o tratamento da doença. O presente trabalho objetiva avaliar a eficácia e segurança do uso do CL / HCL no tratamento de pacientes com COVID-19. **Metodologia:** Para a realização desta pesquisa, a metodologia empregada foi a revisão do estado da arte, na qual foram empregados dados bibliográficos obtidos por meio das bases de dados com a finalidade de sintetizar os dados disponíveis sobre a eficácia e segurança da Hidroxicloroquina e Cloroquina para o tratamento de COVID-19, por meio das bases de dados PUBMED/MEDLINE, Lilacs, Scielo, Cochrane e Google Acadêmico. **Resultados:** Para a identificação dos manuscritos foram utilizados os seguintes descritores: “Hidroxicloroquine”, “Hidroxicloroquina”, “Cloroquina”, “Chloroquine”, “COVID-19” e “SARS-CoV-2”. A maioria dos estudos clínicos que investigam terapias para COVID-19 examinaram pacientes hospitalizados ou não com doença leve a moderada. Os estudos iniciais com hidroxicloroquina e cloroquina eram pequenos e tinham limitações metodológicas, como a ausência de um grupo controle ou número amostral pequeno. Entre grandes estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados, as evidências emergentes sugerem que a terapia antiviral no final do curso de COVID-19 pode ter, na melhor das hipóteses, efeito placebo. **Conclusão:** De acordo com os manuscritos avaliados, nenhum dos resultados demonstram que o CL / HC encurtou a eliminação viral em indivíduos com COVID-19 leve a moderado hospitalizados ou reduziu a prevalência no decorrer do tempo em pessoas não hospitalizadas com sintomas iniciais da doença, expondo a ausência de desfechos positivos para o tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19. SARS-CoV2. Hidroxicloroquina. Cloroquina. Pandemia.

ABSTRACT

Introduction: Hydroxychloroquine and Chloroquine are antimalarial drugs that received news and worldwide media attention in the treatment of patients with coronavirus disease in 2019 (COVID-19). This drug has been used based on its antimicrobial and antiviral properties, despite the lack of definitive evidence of clinical efficacy and safety for treating the disease. The present work aims to evaluate the efficacy and safety of the use of CL / HCL in the treatment of patients with COVID-19.

Methodology: To carry out this research, the methodology used was a review of the state of the art, in which bibliographic data obtained were used. through the databases with the purpose of synthesizing the available data on the efficacy and safety of Hydroxychloroquine and Chloroquine for the treatment of COVID-19, through the PUBMED/MEDLINE, Lilacs, Scielo, Cochranee Google Academic databases.

Results: To identify the manuscripts, the following descriptors were used: "Hydroxychloroquine", "Hydroxychloroquine", "Chloroquine", "Chloroquine", "COVID-19" and "SARS-CoV-2". Most clinical studies investigating therapies for COVID-19 examined hospitalized patients with mild to moderate disease. Initial studies with hydroxychloroquine were small and had methodological limitations, such as the absence of a control group or small sample size. Among large observational studies and randomized clinical trials, emerging evidence suggests that antiviral therapy at the end of the COVID-19 course may have, at best, a placebo effect. **Conclusion:** According to the manuscripts reviewed, none of the results demonstrated that CL/HC shortened viral shedding in hospitalized individuals with mild to moderate COVID-19 or reduced prevalence over time in non-hospitalized people with early disease symptoms, exposing the absence of positive treatment outcomes.

Keywords: COVID-19. SARS-CoV2. Hydroxychloroquine. Chloroquine. Pandemics.

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

01: Delineamento dos estudos inclusos na revisão	18
02: Proporção de morte por COVID-19 no Brasil em relação ao mundo	23
03: Estrutura química da Cloroquina e da Hidroxicloroquina	24
04: Declaração de Donald Trump sobre a hidroxicloroquina em maio de 2020 ..	28
05: Bolsonaro com caixa de cloroquina, em foto de julho de 2020	28

LISTA DE QUADROS

01: Estratégia de Busca	16
--------------------------------------	----

LISTA DE SIGLAS

ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ADRS	Reações Adversas
CL	Cloroquina
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ECG	Eletrocardiograma
FDA	Food and Drug Administration
HCL	Hidroxicloroquina
IDH	Índice de desenvolvimento humano
OMS	Organização Mundial de Saúde
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Severa
SIRS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	122
2 MÉTODO	155
2.1 Estratégias de busca.....	15
2.2 Critérios de inclusão e exclusão	16
3 RESULTADOS.....	17
4 DISCUSSÃO.....	19
4.1 Evolução histórica do SARS-COV-2 (COVID-19) no Brasil e no mundo.....	19
4.2 A busca por alternativas terapêutica para SARS-COV-2 com ênfase no uso da cloroquina / hidroxicloroquina (CL / HCL).....	223
4.3 Potencializando do uso irracional da cloroquina no tratamento da COVID-19: causas e consequências.....	25
4.4 Administração de CL / HCL no manejo da COVID-19 em associação com azitromicina.....	29
4.5 Perfis dos estudos clínicos do uso da CL / HCL para tratamento de COVID-19.	301
5 CONCLUSÃO.....	334
REFERÊNCIAS.....	345
ANEXOS.....	37

1 INTRODUÇÃO

Com cerca de 168 milhões de casos e ultrapassando a marca de 3 milhões de mortes em todo o mundo, a pandemia da doença coronavírus 2019 (COVID-19) causou danos sem precedentes e continua a causar estragos, afetando os sistemas de saúde em todo o mundo, representando uma situação de grandes incertezas pelo desconhecimento acerca do vírus e sobre o manejo dos pacientes que não param de crescer exponencialmente (KUMAR, *et al.*, 2021).

Analogamente, esse vírus pertence à família Coronaviridae, responsável por causar doenças, predominantemente, em mamíferos e aves. Em humanos, tem como consequências, infecções do trato respiratório que geram quadros leves ou variantes graves, tais quais outros vírus da mesma família, como a síndrome aguda respiratória severa 1 (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). Sua transmissão dar-se por gotículas respiratórias, por pessoas ou superfícies contaminadas (PIMENTEL; ANDERSSON, 2020).

Além disso, o contágio pode acontecer em ambos os pacientes com cortejo ou mesmo assintomáticos, e o tempo de incubação varia de 2-14 dias. Os sintomas iniciais incluem tosse, febre, fadiga, dispneia, podendo resultar em complicações como pneumonia e síndrome da angústia respiratória aguda. A síndrome aguda respiratória severa do Coronavírus 2 (SARSCoV-2) foi primeiramente identificada em Wuhan, China, em dezembro de 2019, e a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a situação como pandemia em 11 de março de 2020 (TLEYJEH *et al.*, 2020).

Acresce que, além da sua alta transmissibilidade, é existente uma alta demanda de internação dos infectados, principalmente, em pacientes idosos e/ou com comorbidades, resultando no colapso dos sistemas de saúde em pouco tempo, especialmente, os setores de terapia intensiva. Somando-se a isso, como ainda pouco se sabe sobre terapias farmacológicas eficazes contra o COVID-19 e suas complicações desencadeadas pela grande liberação de substâncias inflamatórias, essa doença tem sido, nos últimos meses, objetivo comum de investigação mundial na tentativa de reduzir, substancialmente, sua progressão (CHEN *et al.*, 2020).

Diante da precocidade histórica da COVID-19, é existente uma busca mundial incansável por uma terapia eficaz no combate à doença. Até o presente momento,

não existe estratégia farmacológica eficaz para prevenção ou tratamento ambulatorial. Desse modo, reduzir a gravidade dos sintomas e as hospitalizações para pacientes ambulatoriais é uma importante estratégia de mitigação de saúde pública para transpor esta pandemia (TLEYJEH *et al.*, 2020).

Inúmeros medicamentos antivirais e imunomoduladores foram testados, contudo, com evidências inequívocas de eficácia e segurança nos estudos em COVID-19.

A cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ) fazem parte desses grupos de agentes imunomoduladores que foram considerados como uma estratégia farmacológica possivelmente promissora, tendo *in-vitro* propriedade antiviral contra SARS-CoV-2, todavia, foram usados, extensivamente, sem qualquer evidência de eficácia ou ainda com a evidência de ausência de benefícios (PEREZ, *et al.*, 2021).

Recentemente, não existe um número expressivo de estudos robustos e com baixo risco de vieses sobre a eficácia e segurança do CL / HCL no combate à doença, os resultados se mostram heterogêneos, sérias preocupações foram levantadas sobre os efeitos cardiovasculares adversos associados ao uso da CL / HCL (KUMAR *et al.*, 2021).

Outrossim, a nova pandemia por COVID-19 apresentou uma característica peculiar sem precedentes, a robusta capilaridade das mídias sociais entre a população mundial associada a uma gama de potenciais estratégias farmacoterapêuticas, refletindo diretamente em atitudes da sociedade que contribuem, paradoxalmente, para sua própria vulnerabilidade, levando a uma procura desenfreada pelos medicamentos CL / HCL, e a um quadro alarmante de automedicação (CHEN *et al.*, 2020).

O presente trabalho apresenta grande relevância para o cenário atual, em vista que os resultados de trabalhos desses moldes poderão contribuir para direcionar quais possíveis medicamentos serão priorizados nas pesquisas na corrida contra o tempo no combate à doença. Haja vista que, de acordo com Perez *et al.* (2021), apenas 29% das evidências atuais sobre o manejo farmacológico de COVID-19 são baseadas na certeza de evidências moderadas / altas e podem ser refletidas na prática e na política; os 71% restantes têm certeza de evidência baixa ou muito baixa e justificam mais estudos para estabelecer conclusões firmes.

É nesse contexto que o presente trabalho tem o objetivo de identificar as evidências científicas existentes até o presente momento sobre a efetividade do uso

da cloroquina, da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da afecção pelo coronavírus e seus possíveis efeitos adversos e tóxicos aos seres humanos. Trata-se de um artigo, no qual, para o alcance do objetivo proposto, a metodologia empregada foi a revisão do estado da arte, que consiste no levantamento de material já elaborado e publicado com vista a explicar um tema com referências teóricas.

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão do estado da arte. Este tipo de revisão tem como definição o processo de busca, análise e descrição de um corpo do conhecimento, podendo oferecer uma nova perspectiva sobre a questão ou indicar áreas para investigações futuras. Sendo, cada vez mais, utilizados pelos profissionais de saúde para assimilar os resultados dos estudos no âmbito de cuidados em saúde (SOUSA, 2018).

2.1 Estratégias de Busca

Os estudos disponíveis na literatura foram identificados de maio de 2020 a março de 2021. A busca dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados: SciELO, Lilacs, Cochrane, Google acadêmico e PubMed/MedLine. Adicionalmente, foi realizada uma busca manual por meio da análise das referências dos artigos incluídos (Quadro 1).

A busca dos artigos, livros, dissertações, diretrizes e teses foi realizada nos idiomas inglês, espanhol e português. Para a identificação dos artigos, foram utilizados os seguintes descritores: "Hydroxycloquine", "Chloroquine", "Hidroxicloroquina", "Cloroquina", "Covid-19" e "SARS-CoV2".

Os descritores foram adaptados para cada base de dados e combinados por meio dos operadores booleanos (OR, AND) (QUADRO 1).

Quadro 1. Estratégia de Busca

Base de dados: PubMed, Cochrane, LILACS, SicElo e Google Acadêmico.

Estratégia de busca:

A: (hydroxycloquine or chloroquine) AND Covid - 19 OR "SARS-CoV2".

B: (hidroxicloroquina or cloroquina) and Covid - 19 or "SARS-CoV2"

2.2 Critérios de inclusão e exclusão

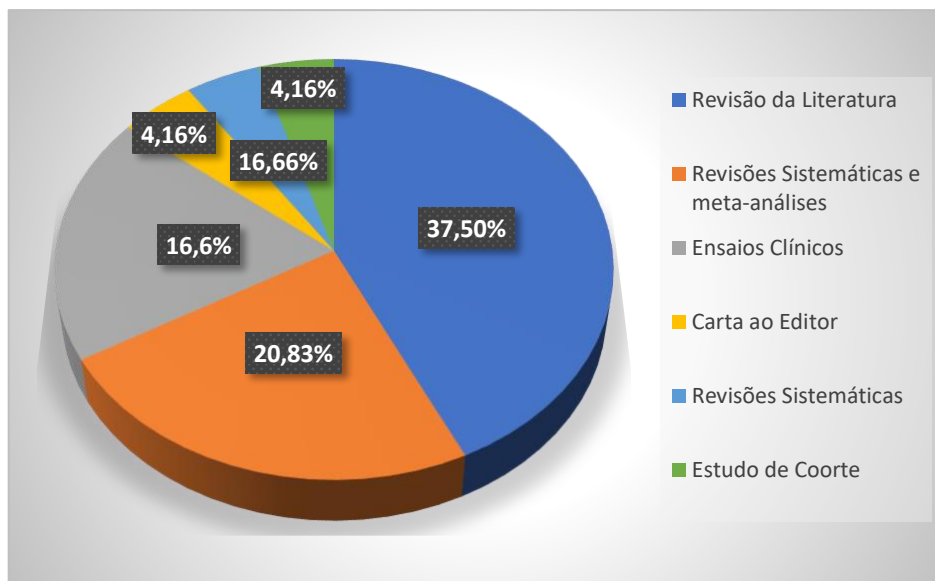
Os títulos e resumos dos trabalhos foram avaliados conforme os seguintes critérios de inclusão pré-definidos para determinar a relevância do tema: artigos que avaliassem o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina para o tratamento de COVID-19. Comentários, editoriais, teses de doutorado, dissertações de mestrado, artigos que não estavam em português, espanhol e inglês ou artigos que não estavam disponíveis na íntegra foram categorizados como critérios de exclusão.

3 RESULTADOS

Realizou-se uma revisão do Estado da Arte para sintetizar os dados disponíveis sobre a eficácia e segurança da Hidroxicloroquina e Cloroquina para o tratamento de COVID-19, por meio das bases de dados PUBMED/MEDLINE, Lilacs, Scielo, Cochrane e Google Acadêmico. Os descritores utilizados para a seleção foram: “Hidroxicloroquina”, “Hidroxicloroquina”, “Cloroquina”, “Chloroquine”, “COVID-19” e “SARS-CoV-2”, .

Com relação aos delineamentos dos estudos, 16,66 % (n=4) foram revisões sistemáticas; 20,83% (n=5) meta-análises; 4,16% (n=1) carta ao editor; 16,66% (n=4) ensaios clínicos duplo cego, 4,16% (n=1) estudo de coorte; 37,50% (n=9) eram revisão da literatura. Com relação aos ECR, o número de participantes variou entre 33 a 667, com média de 339,75, e desvio padrão de 290,72.

FIGURA 1: Delineamento dos estudos inclusos na revisão



De acordo com os manuscritos avaliados, a eficácia terapêutica de CQ/HCQ para COVID-19 foi inconsistente entre os estudos, caracterizando em evidência de ausência de benefícios, expondo a não existência de desfechos positivos para o tratamento.

De acordo com as bases de dados utilizadas, constatou-se que 39,13% (n=9) foram extraídas da PUBMED/MEDLINE; 26,08% (n=6), Scielo; 26,08% (n=6), Google Acadêmico, 4,3% (n=1), Lilacs, 4,3% (n=1), Cochrane. Por se tratar de um assunto de recentes descobertas, os anos de coletas retratados foram 2020 e 2021, sendo 34,78% (n= 8) publicados em 2020 e 65,21% (n=15) publicados em 2021.

4 DISCUSSÃO

4.1 Evolução histórica do Sars-CoV-2 (COVID-19) no Brasil e no mundo

A doença por coronavírus 2019 (COVID-19) é causada pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), tornou-se rapidamente uma pandemia em andamento. O primeiro caso da doença foi localizado em Wuhan, província de Hubei, República Popular da China (RPC), em 31 de dezembro de 2019. A doença espalhou-se celeremente em alta escala em todos os continentes, sendo classificada em 30 de janeiro de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como situação emergencial global de saúde pública, sendo declarada posteriormente como pandemia (BERNAL *et al.*, 2020).

Acresce que o conhecimento da existência do coronavírus dar-se desde o ano de 1960, circulante entre os animais. É sabido que seis gêneros eram capazes de contaminar pessoas, atualmente essa classificação aumentou para sete com a descoberta da nova variante, o SARS-CoV-2. Segundo a historiografia, em 2002, um coronavírus passou do morcego e infectou o pangolim, por conseguinte, contaminou os humanos, provocando a Síndrome Respiratória Aguda Grave, o que fundamentou seu nome SARS-CoV, espalhando-se por alguns continentes, como a Ásia, entretanto, sua disseminação foi controlada rapidamente no ano de 2003 (BERNAL *et al.*, 2020).

Salienta-se ainda que a descoberta do novo vírus foi marcada por uma corrida contra o tempo com a finalidade do sequenciamento do genoma, na busca incessante para compreender seu mecanismo de virulência e patogenia, possibilitando depreender, com precisão, quantas mutações, de fato, circulam e, por consequência, se são mais perigosas ou até mesmo mais transmissíveis. O sequenciamento genético do vírus sugere que o SARS-CoV-2 é um beta coronavírus intimamente ligado ao vírus SARS (OREN *et al.*, 2020).

Esforços mundiais foram realizados, no Brasil, as Cientistas brasileiras, Ester Sabino, diretora do Instituto de Medicina Tropical da USP e Jaqueline Goes de Jesus, pós-doutoranda na USP, realizaram o sequenciamento do genoma (COVID-19), em apenas 48 horas (COVID-19), em 28 de fevereiro de 2020 a partir do primeiro caso registrado no país (OREN *et al.*, 2020).

Desse modo, constatou-se que este vírus possui um material genômico de RNA fita simples, sentido positivo, ligado diretamente à síntese proteica, assim ocorre uma maior velocidade na geração de novas cópias de vírus na célula infectada. Constituem-se envoltos por uma capa de gordura e proteína, além da presença de várias proteínas em sua superfície, dentre elas, está a Proteína Spike, ou Proteína S, que é uma espícula glicoproteica proeminente na superfície que se liga fortemente à enzima conversora de angiotensina (ACE2), presente em nossas células, com efeito de originar e potencializar a infecção, funcionando como uma espécie de chave-fechadura (CAVALCANTI *et al.*, 2020).

Destarte, é essa proteína que caracteriza o vírus como Corona (coroa), a proteína Spike. Sua transmissão ocorre tanto por contato pessoa-pessoa, quanto pelo ar e contato com secreções contaminadas, além disso, pessoas assintomáticas que contraem o vírus também são capazes de transmitir a doença COVID-19 (CAVALCANTI *et al.*, 2020).

Acrescente-se que a COVID - 19 possui a capacidade de desencadear uma reação imunológica excessiva em humanos, danificando os tecidos, conhecido como “síndrome de liberação de citocina” (SRC). O SARS - CoV - 2 age ligando-se às células epiteliais alveolares, posteriormente, atuando como gatilho para resposta imune inata e adaptativa, levando à liberação de várias citocinas. Igualmente, fatores pró-inflamatórios expandem a permeabilidade vascular, o que resulta no aparecimento de células sanguíneas e líquido nos alvéolos, acarretando em dispneia e insuficiência respiratória (INFANTE *et al.*, 2021).

A família do coronavírus possui característica comum a todos eles, causam doenças respiratórias, responsáveis por um quadro patológico leve, semelhante a um resfriado comum ou com complicações mais severas, como pneumonia, síndrome da angústia respiratória aguda (SDRA) e complicações causadas por hiperinflamação sistêmica (PIMENTEL *et al.*, 2021).

Recentemente, descobertas realizadas indicaram que o SARS-CoV-2 se liga aos grupos heme na molécula de hemoglobina, resultando no rompimento do ferro com a consequente dissociação do heme em porfirina, analogamente acaba por oxidar as hemoglobinas atacadas pelas proteínas virais, reduzindo a quantidade de hemoglobina, comprometendo, assim, o transporte de oxigênio e dióxido de carbono (CAVALCANTI *et al.*, 2020).

Os estágios da doença são classificados em estágio I, considerado leve, que se refere à infecção inicial e acomete 81% dos pacientes. A sintomatologia do estágio I pode ser febre, fadiga, tosse, anorexia, mal-estar, dores musculares, dor de garganta, dispneia, congestão nasal, cefaleia, diarreia, náuseas e vômitos. Não raro, os sinais clínicos mais comuns incluem linfopenia, aumento do tempo de protrombina, valores elevados de dímero D e enzima desidrogenase láctica (LDH) (SINGH *et al.*, 2021).

Outrossim, o estágio II é uma fase com características clínicas com maior gravidade, encontrada em 14% dos pacientes. Os sinais e sintomas clínicos proeminentes incluem pneumonia sem hipóxia e sem necessidade de oxigênio suplementar, ou pneumonia grave com hipóxia, febre ou suspeita de infecção respiratória (SKIPPER *et al.*, 2020).

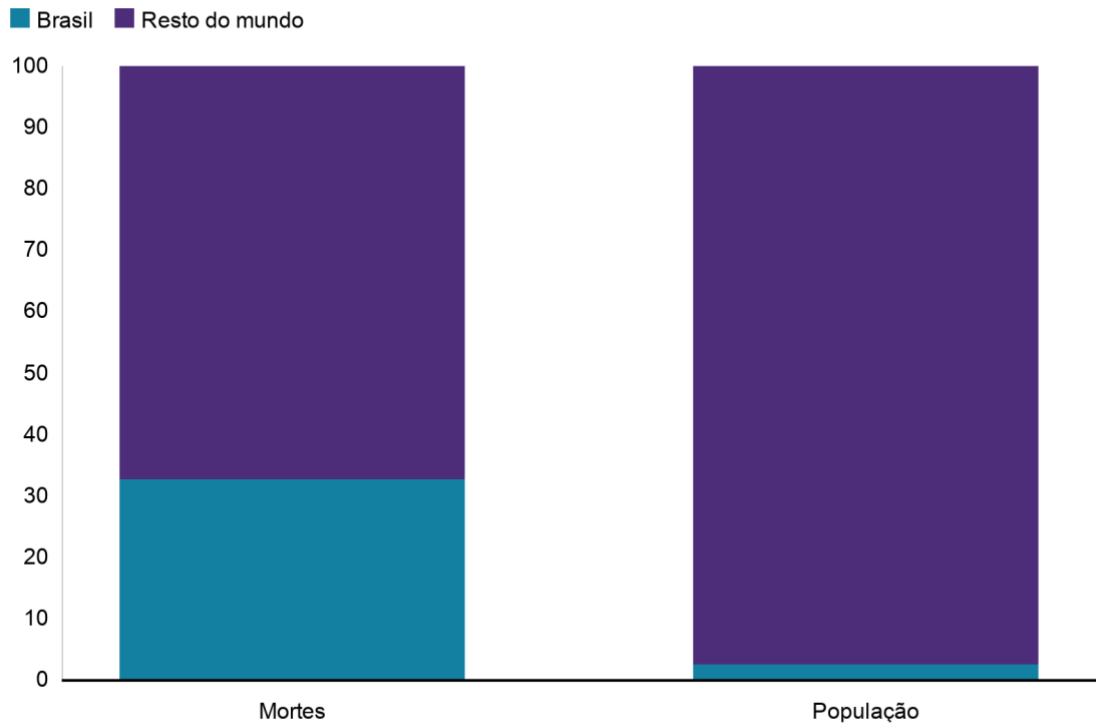
Por fim, o estágio crítico III, caracterizado pela hiperinflamação sistêmica, é encontrado em 5% dos pacientes. Nesse estágio, os pacientes têm suas funções vitais e tecidos gravemente comprometidos, acometidos com SDRA, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) ou choque, insuficiência cardíaca. Em 20 de junho de 2020, mais de oito milhões de casos de COVID-19 foram relatados em 187 países e territórios, mais 450.000 mortes por consequência da doença (SKIPPER *et al.*, 2020).

Atualmente, segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), o total de mortes no mundo já somam-se a 3,19 milhões, nesse ínterim, no Brasil, os óbitos chegam a mais de 500 mil, em março, morreram mais pessoas de covid-19 no Brasil do que em 109 países juntos durante a pandemia inteira (BRASIL, 2021). O Brasil tornou-se no epicentro mundial, chamando a atenção de diversas autoridades políticas, científicas e médicas em decorrência do grau em que se encontrava a pandemia COVID-19.

Foram registrados 66.573 mortos no Brasil, país de 212 milhões de habitantes, em 109 países, que somam 1,6 bilhão de habitantes, foram 64.571 mortes ao longo de 12 meses (Figura 2). Foram inclusos 36 países com Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) mais alto que o do Brasil e 26 com mais de 20 milhões de habitantes. Entre estes, estão Coreia do Sul, Austrália, Malásia, Nigéria, Gana (BRASIL, 2021).

Proporção de mortes por covid no Brasil em relação ao mundo

Em 31/3, Brasil registrou 3.869 óbitos pela doença; o resto do mundo totalizou 7.904



Fonte: Our World in Data (com base em dados oficiais divulgados pelos governos de cada país)

BBC

FIGURA 2: Proporção de morte por COVID-19 no Brasil em relação ao mundo.

Dado este número significativo de casos a nível mundial, e tendo em conta que se trata de um vírus emergente do qual não havia conhecimento de medidas de tratamento eficaz, abre-se a porta para a necessidade de investigar para encontrar opções eficazes para reduzir a mortalidade, necessidade de suporte ventilatório, internação hospitalar ou, pelo menos, o tempo de eliminação viral que pode limitar sua transmissão e disseminação. A pandemia da doença coronavírus 2019 (COVID-19) resultou em mortalidade substancial. Deste modo, alguns especialistas propuseram cloroquina (CQ) e hidroxiclороquina (HCQ) para o tratamento ou prevenção da doença (SKIPPER *et al.*, 2020).

4.2 A busca por alternativas terapêuticas para SARS-COV-2 com ênfase no uso da cloroquina / hidroxiclороquina (CL / HCL)

Tornou-se notório que o Fosfato de Cloroquina foi postulado, nestes tempos de pandemia, como um possível tratamento para COVID-19. Desde a descoberta dos efeitos antivirais da cloroquina (CQ) e da hidroxicloroquina (HCQ), há mais de 50 anos, tem havido um interesse contínuo em explorar seu potencial terapêutico para várias infecções virais. CL / HCL constituem-se medicamentos antimaláricos conhecidos e imunomoduladores, seu uso é direcionado no manejo de pacientes que possuem patologias autoimunes e inflamações, no tratamento de doenças como lúpus eritematoso sistêmico e reumatismo (SINGH *et al.*, 2021).

Acresce que o CL / HCL são derivados de uma mesma classe farmacológica, entretanto, diferem na sua forma estrutural química, a HCL é um análogo da CL, porém, é um derivado menos tóxico e hidroxilado (Figura 3), o que proporciona maior segurança e menos efeitos colaterais quando comparados. Por certo, os efeitos de toxicidade são variáveis, de acordo com o organismo do indivíduo, como nos expõe a literatura. Dentre os mais agravantes são distúrbios na visão, irritação gastrointestinal, alterações cardiovasculares e neurológicas, psoríase, fadiga (KUMAR *et al.*, 2021).

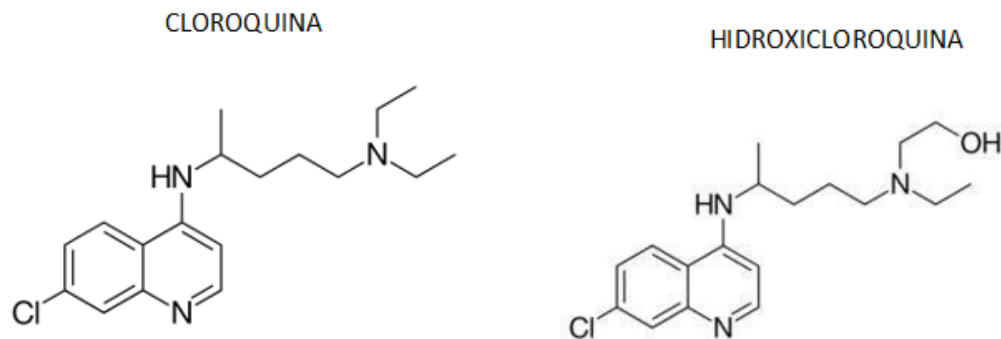


Figura 3 estrutura química da Cloroquina e da Hidroxicloroquina

Apesar de a HCL apresentar perfil de segurança melhor que a CL, não se torna sinônimo de isenção dos efeitos adversos, existindo preocupação, envolvendo sua cardiotoxicidade (síndrome de QT prolongado e cardiomiopatias) em caso de uso prolongado em pacientes com condições médicas crônicas como disfunção renal, hepática ou imunossuprimidos. Vale ressaltar que o risco de hemólise é existente, podendo potencializar um quadro de porfíria ou ainda supressão de medula óssea (INFANTE *et al.*, 2021).

Nesse ínterim, é imprescindível levar em consideração que a dosagem diária de HCL recomendada não deve exceder 400 mg, seu uso não deverá exceder mais que 5 anos, na doença renal ou hepática concomitante, doença retiniana ou maculopatia, idade maior que 60 anos. Conquanto, a dosagem indicada da CL para manejo da COVID-19 para pacientes hospitalizados na forma grave da doença, foi de 900 mg como dosagem de ataque no primeiro dia, seguido de 450 mg/dia no segundo, terceiro, quarto e quinto dias (OREN *et al.*, 2020).

Posteriormente a dosagem de HCL indicada no tratamento de COVID-19, foi de 800 mg no primeiro dia como dose de ataque, seguido de um comprimido de 400 mg/dia no segundo, terceiro, quarto e quinto dias, seguidos de acompanhamento do intervalo QT, por meio de um eletrocardiograma (ECG). Vale ressaltar que habitualmente doses de hidroxicloroquina maiores que 300 mg atingem pico de níveis plasmáticos no intervalo de 1-6 horas, a sua excreção é lenta, e pode ser detectada na urina durante várias semanas. Cerca de 30% do fármaco serão eliminados pelo fígado, e o restante é excretado na urina (OREN *et al.*, 2020).

De acordo com Oren *et al.*,(2020), a HCL possui meia-vida longa: cerca de 1 mês e leva aproximadamente seis meses para atingir eliminação completa do corpo, e tal fato deve ser levado em consideração nos casos de toxicidade. O entusiasmo pelo seu amplo uso clínico no tratamento da doença COVID-19 aumentou com os primeiros estudos realizados na China, França, Estados Unidos e outros países, sugerindo os possíveis efeitos antivirais *in vitro* contra o vírus SARS-CoV-2 (SKIPPER *et al.*, 2020).

Como resultado, o CQ / HCQ em estudos *in-vitro* demonstraram o poder de interferir em todos os estágios do ciclo de vida viral. Vários mecanismos para a ação anti-SARS-CoV-2 do CQ / HCQ foram levantados e propostos. Todos eles denotam a capacidade de aumentar o pH intracelular, este afeta especialmente a função do endossomo. Ademais, CQ / HCQ indicaram possível potencial para impedir a ligação do SARS-CoV-2 ao seu receptor de membrana celular, ACE2, por meio de sua interferência no processo de glicosilação da proteína ACE2, que resulta na redução de sua afinidade de ligação ao vírus SARS-CoV-2 (KASHOUR *et al.*, 2021).

Concomitantemente a isso, também é relatado, nestes ensaios, a possibilidade de inibição da replicação viral, os metabólitos da cloroquina podem interferir diretamente na síntese de proteínas, inibindo a polimerase do DNA e RNA, armazenando-os em vacúolos digestivos do parasita, proporcionando a elevação do

pH, resultando na impossibilidade da utilização da hemoglobina das hemácias pelo parasita (KASHOUR *et al.*, 2021).

O mecanismo do CQ / HCQ nos ensaios *in-vitro* expôs a capacidade de alterar o processamento de antígenos endossômicos, além de modular as respostas imunes inatas e adaptativas. Isso pode levar à diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6. A pandemia COVID-19 já custou centenas de milhares de vidas humanas e causou enormes danos econômicos (SHARMA *et al.*, 2021).

Enquanto a corrida na busca ou no desenvolvimento de um tratamento eficaz para o manejo da doença continua, a reutilização de medicamentos aprovados continua sendo a abordagem de tratamento mais lógica para a infecção por SARS-CoV-2 e suas complicações. A situação atual é de medo e incertezas, mas é primordial que os fármacos utilizados sigam o mais importante preceito, o de não maleficência, no combate ao coronavírus. Embora, exista a ausência de evidência de benefícios para o uso do CL / HCL no combate à nova infecção por coronavírus em humanos, inúmeras informações começaram a se espalhar potencialmente, sendo atribuídas aos supostos benefícios da droga (KIM *et al.*, 2020).

4.3 Potencialização do uso irracional da cloroquina no tratamento da COVID-19: causas e consequências

Em meio à urgência de tratamentos para contenção da pandemia, o uso experimental das duas moléculas CL / HCL para o manejo de pacientes com a doença COVID-19 gerou controvérsias no meio científico. A polêmica envolvendo o uso dessas duas moléculas teve seu ponto alto a partir da publicação, em março de 2020, de um estudo aleatório não randomizado, tendo seu feito pelo médico francês Didier Raoult (GOULD; SUSAN, 2021).

Esse estudo foi realizado com uma amostra de 36 pacientes, em seis pacientes que utilizaram hidroxicloroquina em associação com azitromicina, obtiveram uma redução gradativa em suas taxas virais, até o completo desaparecimento da carga viral em seis dias. Além disso, de acordo com o ensaio, oito dos quatorze pacientes que utilizaram hidroxicloroquina como monoterapia tiveram redução

gradativa de suas cargas virais, no mesmo prazo de seis dias, atestando que havia 100% de cura nos testes realizados (HASDEU *et al.*, 2020).

Esse estudo, entretanto, tornou-se objeto central de debate mundial no meio científico e em toda sociedade. Certamente esse estudo foi caracterizado por um risco de viés alto, analogamente a isso, o risco de viés foi fortemente marcado por ser um estudo pequeno do ponto de vista amostral, paralelamente a isso, com uma imprecisão estatística muito alta e por possuir resultados espetaculares, além da escolha dos pacientes não terem sido feitas aleatoriamente (HASDEU *et al.*, 2020).

Ademais, o estudo não mencionou, na divulgação das informações, que seis pacientes que iniciaram o tratamento foram excluídos dos resultados, três deles pioraram e tiveram que interromper o tratamento com a hidroxicloroquina, pois necessitaram de internação na UTI, um quarto paciente veio a óbito, o quinto deixou o hospital e o sexto abandonou o tratamento por não suportar os efeitos colaterais da medicação (RIBEIRO *et al.*, 2020).

Posteriormente a isso, e apesar de toda controvérsia envolvendo esse estudo, líderes como Trump e Bolsonaro, em discursos mal fundamentados, endossaram, de forma precoce, fortemente o uso de CL / HCL para tratamento da COVID-19, suas posturas proféticas inspiraram teorias precoces e comportamentos irracionais, como a automedicação pela cloroquina/ hidroxicloroquina (Figuras 4 e 5), que já vem sendo responsável por um aumento considerável no registro de reações adversas graves (ABDULRAHMAN *et al.*, 2021).



FIGURA 4: 'Estou tomando agora mesmo, comecei há algumas semanas', disse Trump sobre a hidroxicloroquina em maio de 2020

FONTE: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil>



FIGURA 5: Bolsonaro com caixa de cloroquina, em foto de julho de 2020;

FONTE: <https://www.bbc.com/portuguese/bra>

Porquanto, o expressivo aumento das RAMs associadas a essas duas substâncias durante a pandemia da COVID-19, levanta questões preocupantes sobre os potenciais danos ocasionados pelo uso indiscriminado de CL / HCL na ausência de comprovação de benefícios (GOULD; SUSAN, 2021).

A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, no dia 28 de março, em resposta ao endosso de Trump, emitiu autorização de Uso Emergencial (off label) para cloroquina e hidroxicloroquina, logo após, a Anvisa autorizou estudos com o CL / HCL, posteriormente, no Brasil, o Ministério da Saúde autorizou uso da CL / HCL em pacientes ambulatoriais considerados graves, inserindo como protocolo no tratamento da doença (GOULD; SUSAN, 2021).

Contudo, publicados a posteriori, estudos inversos ao do francês Raioult, com baixo risco de viés, número de amostra considerável e com uma metodologia mais qualificada, levaram os órgãos reguladores e de vigilância sanitária a redefinirem as orientações que reavaliaram as autorizações, levando à não recomendação mundial do uso da CL/ HCL no tratamento ou profilaxia para COVID-19 (GOULD e SUSAN, 2021).

No Brasil, a ideia do tratamento preventivo para COVID-19 foi amplamente potencializada, desde que se passou a cogitar eficácia do CL / HCL, seja no tratamento de doentes graves, de infectados, sem quadro clínico importante, ou mesmo como agente preventivo. O presidente da República tem se declarado altamente favorável ao uso desses medicamentos, reforçando a falsa ideia de tratamento precoce eficaz, gerando uma minimização da gravidade da pandemia e, simultaneamente, negligenciando a necessidade de elevação importante de gastos públicos em saúde (CORREA *et al.*, 2020).

O Ministério da Saúde chegou a criar um aplicativo que recomendava o tratamento precoce, o “Tratecov”, que assegurava a validação científica de drogas que não contavam com esse reconhecimento internacional, como o CL / HCL, prosseguindo com a propagação da suposta eficácia dessas duas moléculas, apesar de os órgãos como o FDA, a ANVISA e Organização Mundial de Saúde (OMS) terem revogado a decisão de uso emergencial das medicações, excluindo as duas moléculas do protocolo de tratamento para doença (CORREA *et al.*, 2020).

Nesse ínterim, a pandemia de Covid-19 vem suscitando, além dos desafios clínicos, grandes questões sociais, face às frágeis evidências científicas produzidas. A euforia social em torno desses medicamentos e sua promoção suscitaram exageros e comportamentos irracionais, e uma busca indiscriminada pelo fármaco CL / HCL (BRAZÃO *et al.*, 2021).

Devido à incorrência dessas informações, inúmeras pessoas correram às farmácias em busca de uma suposta cura ou prevenção da Covid-19, ao ponto de gerar um desabastecimento dessas drogas no mercado, o que prejudicou pacientes que, de fato, necessitavam desses medicamentos para tratamento de outras doenças crônicas, como lúpus ou artrite reumatoide (BRASIL, 2020).

Mediante o ocorrido, em 20 março 2020, a Anvisa publicou a resolução nº 401 de 2020 (BRASIL, 2020) que passou a incluir a cloroquina e a hidroxicloroquina, vendidas, até então, livremente nas farmácias, na lista C1 (lista das outras substâncias sujeitas a controle especial e de uso exclusivamente hospitalar, publicando uma nova resolução, de nº 354 (BRASIL, 2020).

Analogamente a isso, houve um crescente aumento de registros de Reações Adversas (RAMs), dados coletados e registrados pelo FDA, expuseram aumento nas RAMs relatadas associadas ao uso de hidroxicloroquina e cloroquina durante os primeiros meses do surto de SARS-CoV-2 em 2020, quando o uso desses

medicamentos era substancialmente maior, existindo uma correlação concomitante entre o endosso positivo de líderes públicos, mídia ou autoridades regulatórias de saúde. O número de ADRs relatados para cloroquina e hidroxicloroquina mais do que dobrou em 2020 (n = 11 493 e 89 607 ADRs) em comparação com os mesmos meses em 2018 (n = 4681 e 25 035 ADRs) e 2019 (n = 5131 e 37 559 ADRs) (PEREZ *et al.*, 2021).

Porquanto, o expressivo aumento das RAMs associadas a essas duas substâncias durante a pandemia da COVID-19, levanta questões preocupantes sobre os potenciais danos ocasionados pelo uso indiscriminado de CL / HCL na ausência de comprovação de benefícios.

4.4 Administração de CL / HCL no manejo da COVID-19 em associação com azitromicina.

Azitromicina é um antibiótico com efeito antibacteriano definido como um macrolídeo de amplo espectro, tem ação bacteriostática, portanto, atua impedindo que as bactérias produzam as proteínas que necessitam para multiplicarem-se, comumente usados para combater doenças do trato respiratório, como a bronquite, pneumonia, sinusite, faringite, IST, entre outros quadros (MELO *et al.*, 2021).

Inicialmente, com base em pequenos ensaios clínicos não controlados que não avaliaram os riscos potenciais, combinações de hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina foram promovidas como tratamentos para COVID-19, apresentando riscos à segurança, especialmente para populações vulneráveis. Os riscos do tratamento incluem prolongamento do segmento QT, torsades de point e morte súbita (KIM *et al.*, 2020).

Em testes para o combate à covid-19, a droga é usada associada à cloroquina/hidroxicloroquina. A esperança, ainda sem comprovação, é que o combo possa reduzir a carga viral da doença, especialmente, em pacientes com pneumonia, doença pulmonar, doença respiratória aguda relacionadas ao vírus Sars-CoV-2. A emergente busca de um tratamento eficaz fez com que diversos países recorressem a esta associação (KASHOUR *et al.*, 2021).

Ainda de acordo com Melo *et al.* (2021), a azitromicina potencializa os riscos cardiovasculares como arritmia e outros casos como angina e insuficiência cardíaca. Em associação com HCQ para o tratamento do COVID-19, um estudo de coorte com 117 pacientes com idades compreendidas entre 60,2 anos e 59,5, do sexo masculino, concluíram que houve alteração da fibrilação atrial com alertas para distúrbios cardíacos, dos onze estudos clínicos apresentados na revisão sistemática alguns demonstraram eventos arrítmicos incluindo óbitos com o uso do macrolídeo e a HC / CL.

Além disso, esta combinação de hidroxicloroquina e azitromicina também foi associada com aumento da taxa de complicações cardíacas fatais, como torsades de point, parada cardíaca. A proporção de pacientes com prolongamento QTc (definido pelo intervalo QTc > 500 ms ou Δ QTc > 60 ms) também foi significativamente maior no grupo de hidroxicloroquina mais azitromicina (MELO *et al.*, 2021).

Analogamente a isso, Cavalcanti *et al.* (2020) relataram aumento significativo no prolongamento do QT entre pacientes em HCQ ou CQ, combinação de azitromicina e grupo de hidroxicloroquina em alta dose em comparação com o grupo de controle (OR 2,01, IC 95% 1,26 a 3,20, $p = 0,003$, baixo e OR 2,24, IC 95% 1,04 a 4,82, $p = 0,039$, moderado, respectivamente. Ademais, a potencial cardiotoxicidade da associação hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina é uma preocupação amplamente compartilhada no tratamento de COVID-19 com esses medicamentos.

Porquanto, o uso desses medicamentos, frente à pandemia, é experimental e até o momento os dados disponíveis na literatura não garantem a segurança e eficácia na COVID-19. Nos tempos de incerteza em que vivemos, os resultados enfatizam a importância do monitoramento dos pacientes em uso de todo e qualquer medicamento em regime *off label* e faz-se necessária a imediata notificação das RAMs identificadas nos pacientes e análises sistemáticas dos dados por parte da Anvisa.

4.5 Perfis dos estudos clínicos do uso da CL/HCL para tratamento de COVID-19

Dada a necessidade urgente de estratégias para minimizar os danos causados por esta pandemia, inúmeros estudos já foram realizados, de acordo com a pesquisa

realizada, 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 12-12 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, 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.*, 2021).

De acordo com Galan *et al.*, (2021), em um ensaio randomizado duplo-cego controlado de fase 2, objetivando avaliar a segurança e eficácia da cloroquina (CQ), hidroxicloroquina (HCQ) ou ivermectina em casos de formas graves e leves de COVID-19, além de identificar preditores de mortalidade nesse grupo de pacientes.

Nesse estudo, pacientes não hospitalizados com COVID-19, confirmado em laboratório ou provável COVID-19, e exposição de alto risco dentro de 4 dias do início dos sintomas, foi constatado o desfecho primário, a mudança na gravidade geral dos sintomas ao longo de 14 dias. De 491 pacientes designados aleatoriamente a um grupo, 423 contribuíram com dados de desfecho primário. O estudo concluiu que a mudança na gravidade dos sintomas ao longo de 14 dias não diferiu entre os grupos cloroquina / hidroxicloroquina e placebo (diferença na gravidade dos sintomas: relativa, 12%; absoluta, -0,27 pontos [IC 95%, -0,61 a 0,07 pontos]; $P = 0,117$) (GALAN *et al.*, 2021).

Acresce que no trabalho de Chen *et al.* (2020), um estudo multicêntrico, randomizado, aberto e controlado, relatou que, aos 14 dias, 24% (49 de 201) dos participantes que receberam hidroxicloroquina apresentaram sintomas contínuos em comparação com 30% (59 de 194) que receberam placebo ($P = 0,21$). Os efeitos adversos da medicação ocorreram em 43% (92 de 212) dos participantes que receberam hidroxicloroquina versus 22% (46 de 211) que receberam placebo ($P < 0,001$). Com o placebo, ocorreram 10 hospitalizações (2 não relacionadas com COVID-19), incluindo 1 morte hospitalizada. Com hidroxicloroquina, 4 hospitalizações ocorreram mais 1 morte não hospitalizada ($P = 0,29$).

Ainda além, o estudo RECOVERY, que randomizou 4.716 pacientes em 176 hospitais no Reino Unido, denotou que a HCQ não teve nenhum benefício na redução da mortalidade nem na ventilação invasiva. Os resultados foram consistentes em diferentes subgrupos, incluindo aqueles que receberam e não receberam oxigênio no

início do estudo. Outro estudo conduzido nos EUA que randomizou 479 pacientes para determinar se o HCQ melhorava os resultados clínicos em 14 dias também corroborou com esses resultados. Esse estudo multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo concluiu que o HCQ não melhorou os resultados clínicos em pacientes com doença respiratória COVID-19 (ABDULRAHMAN *et al.*, 2021)

Um grande estudo observacional foi realizado em 1438 pacientes hospitalizados com COVID-19 no estado de Nova York para medir o efeito do HCQ, com ou sem azitromicina, nas taxas de mortalidade. O estudo concluiu que HCQ, azitromicina ou ambos, em comparação com nenhum dos tratamentos, não foram significativamente associados a diferenças na mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19, outrossim, outro grande estudo, o WHO Solidarity Trial Consortium, relatou morte por qualquer causa cardíaca em quatro pacientes do grupo HCQ e dois do grupo controle (CAVALCANTI *et al.*, 2020).

Por conseguinte, nenhum dos estudos demonstrou que o HCQ encurtou a liberação viral em indivíduos com COVID-19 leve a moderado, ou resultados positivos para o desfecho primário (mortalidade), ou ainda eficácia como profilático para a doença. Torna-se notório que vários manuscritos mostraram a ausência de benefício do HCQ / CL e um risco potencial para aumento do intervalo QT, evidenciando atenção na farmacoterapia desse fármacos. No entanto, sua indicação foi suspensa em abril pelos órgãos reguladores competentes, a prescrição de um ou ambos os medicamentos CL / HCL passou a ser uma decisão julgada pela equipe de tratamento e baseada na individualização do atendimento ao paciente.

5 CONCLUSÃO

A hidroxicloroquina (HCQ) / cloroquina (CQ) teve sua avaliação mensurada para tratamento e profilaxia contra a infecção por SARS-CoV-2 em vários estudos com resultados heterogêneos, constando-se que em ambas as moléculas não minimizaram substancialmente a gravidade de sintomas em pacientes hospitalizados ou reduziram a prevalência no decorrer do tempo em pessoas não hospitalizadas com sintomas iniciais da doença. Salienta-se ainda que o HC / CL não ofereceram nenhum benefício de mitigação do curso da doença, paralelamente a isso apresentando riscos à segurança, especialmente para pacientes em condições mais vulneráveis.

Em conclusão, evidências de qualidade moderada sugerem que o uso de hidroxicloroquina ou como tratamento para COVID-19 está associado a um aumento na mortalidade e outros eventos adversos. O fato de ser antiga conhecida e barata, emergiu como solução pronta a ser divulgada por autoridades públicas e meios midiáticos. Cumpre destacar a importância das recomendações da Organização Mundial da Saúde no tocante às intervenções não farmacológicas referente à prevenção, até que se tenham respostas mais precisas em relação a um tratamento seguro e eficaz.

REFERÊNCIAS

ABDULRAHMAN, A., ALSAYED, I., ALMADHI, M. et al. A eficácia e segurança da hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19: A Multicenter National Retrospective Cohort. **Infect Dis Ther** 10, 439–455 (2021).

BERNAL, Édgar et al. Hidroxicloroquina para manejo de infección por SARS-CoV-2 Una revisión exploratoria. **Acta Med Colomb**. 2020, vol.45, n.3

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sobre a Doença: O que é a COVID-19. 2020**. Disponível em: Acesso em 17 de junho de 2021.

BRAZÃO, Stephani Correia et al. Efeitos da cloroquina e hidroxicloroquina no sistema cardiovascular - Limitações para uso no tratamento de COVID-19. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 34. 2021.

CAVALCANTI, Alexandre B et al. “Hidroxicloroquina com ou sem azitromicina em Covid-19 leve a moderado.” **The New England Journal of Medicine** vol. 383,21 (2020).

CHEN, Cheng-Pin et al. “Um estudo multicêntrico, randomizado, aberto e controlado para avaliar a eficácia e tolerabilidade da hidroxicloroquina e um estudo retrospectivo em pacientes adultos com doença coronavírus leve a moderada (COVID-19).” **PloS one** vol. 15,12. 2020.

CORRÊA, Marilena Cordeiro Dias Villela et. al. Controvérsias em torno do uso experimental da cloroquina / hidroxicloroquina contra a Covid-19: “no magic bullet”. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**. v. 30, n. 02. 2020.

GALAN LEB, Santos et. al. Estudo randomizado de fase 2 sobre cloroquina, hidroxicloroquina ou ivermectina em pacientes hospitalizados com manifestações graves de infecção por SARS-CoV-2 . **Pathog Glob Health** 2021

GOULD S, NORRIS SL. Efeitos contestados e políticas caóticas: a história de 2020 da (hidroxi) cloroquina para o tratamento de COVID - 19. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 2021, Issue 1.

HASDEU, Santiago et al. Tratamento com hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19: Relatório de avaliação de tecnologia em saúde rápida. **Rev. argent. saúde pública** , Buenos Aires, v. 12, 2020.

INFANTE, Marco et. al. Hidroxicloroquina na era pandêmica de COVID-19: em busca de um uso racional para a profilaxia da infecção por SARS-CoV-2. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**. 2021.

KASHOUR, Zakariya et al. “Eficácia da cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise.” **The Journal of antimicrobial chemotherapy** vol. 76,1. 2021.

KIM, Min Seo et al. "Eficácia comparativa e segurança de intervenções farmacológicas para o tratamento de COVID-19: Uma revisão sistemática e meta-análise de rede." **PLoS medicine** vol. 17,12. 2020.

KUMAR, Jogender et al. "Eficácia e segurança da hidroxicloroquina / cloroquina contra a infecção por SARS-CoV-2: uma revisão sistemática e meta-análise." **Jornal de infecção e quimioterapia: jornal oficial da Sociedade Japonesa de Quimioterapia** vol. 27,6. 2021.

MELO, José Romério Rabelo et al. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. **Cadernos de Saúde Pública**. v. 37, n.1. 2021.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. Folha informativa COVID-19 - **Escritório da OPAS e da OMS no Brasil**. Atualizado em 12 de fevereiro de 2021

OREN, Ohad et al. "Uso de cloroquina e hidroxicloroquina em COVID-19 e implicações cardiovasculares: Entendendo as discrepâncias de segurança para melhorar a interpretação e o projeto de ensaios clínicos." **Circulação. Arritmia e eletrofisiologia** vol. 13,6. 2020.

PAWAN, Sharma et al. Cloroquina: inibidor da autofagia, antimalárico, agonista do receptor do sabor amargo na luta contra o COVID-19, uma realidade?. **European Journal of Pharmacology**, Volume 897. 2021.

PEREZ, Justine et al. Reações adversas a medicamentos relatadas associadas ao uso de hidroxicloroquina e cloroquina durante a pandemia de COVID-19 . **Ann Intern Med**. 2021.

PIMENTEL, Juan; ANDERSSON, Neil. Cloroquina e seus derivados no manejo do COVID-19: uma revisão sistemática exploratória. **Biomed.**, Bogotá, v. 40, supl. 2, pág. 80-95. 2020.

RIBEIRO, Tatiane Bomfim et al. Avaliação da resposta inicial de desenvolvimento de ensaios clínicos para COVID-19 no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23. 2021.

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: 10 de junho. 2021.

SINGH B, Ryan H, Kredo T, Chaplin M, Fletcher T. Cloroquina ou hidroxicloroquina para prevenção e tratamento de COVID-19. **Cochrane Database Syst Rev**. 2021.

SOUSA LM, Marques JM, Firmino CF, Frade F, Valentim OS, Antunes AV. Modelos de formulação da questão de investigação a Prática Baseada na Evidência. **Rev Inv Enferm**. 2018; S2(23): 31-39.

SKIPPER CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hidroxicloroquina em adultos não hospitalizados com COVID-19: A Randomized Trial. ***Ann Intern Med*** . 2021.

ANEXOS



TERMO DE RESPONSABILIDADE

RESERVADO AO TRADUTOR DE LÍNGUA ESTRANGEIRA: INGLÊS, ESPANHOL
OU FRANCÊS.

Anexar documento comprobatório da habilidade do tradutor, oriundo de IES ou
instituto de línguas.

Eu, **IGHOR DIAQUINO MATIAS SANTANA**, declaro inteira responsabilidade pela tradução do Resumo
(Abstract/Resumen/Résumé) referente ao Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia), intitulada:

**CLOROQUINA: uso indiscriminado e toxicidade no
manejo de pacientes com COVID-19.**

a ser entregue por **DANIELLA ARAGÃO DOS SANTOS**,
acadêmico (a) do curso de **FARMÁCIA**.

Em testemunho da verdade, assino a presente declaração, ciente da minha responsabilidade pelo zelo do
trabalho no que se refere à tradução para a língua estrangeira.

Paripiranga, 24 de JUNHO de 2021.

John Augusto Santos
Assinatura do tradutor

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized, cursive script that appears to be the name 'John Augusto Santos'.

Florida Agricultural & Mechanical University

Presents this

Certificate of Appreciation

to

Ighor Diaquino Matias Santana

In recognition of your contribution as a Student in
Florida A&M's Fall 2013 Intensive English Program

FLORIDA A&M UNIVERSITY
INTENSIVE
ENGLISH
LANGUAGE PROGRAM



Handwritten signature of Phyllis Wason in black ink.

Phyllis Wason, Director, Continuing Education

Handwritten signature of Monica Hayes in black ink.

Monica Hayes, Ed.D., Instructor/Coordinator, IEP

EXPERT ENGLISH SCHOOL

Florida A&M University • 668 Cramble St. • Tallahassee, FL 32307
850.599.3474 • 850.591.2464 (fax) • continuingeducation@famuc.edu • www.famua.edu/continuinged

2013/11/20
Handwritten signature of Monica Hayes in black ink.

ages

TERMO DE RESPONSABILIDADE

RESERVADO AO REVISOR DE LÍNGUA PORTUGUESA

Anexar documento comprobatório de habilidade com a língua, exceto quando revisado pelo orientador.

Eu, Joaquim Cardoso da Silveira Neto,
declaro inteira responsabilidade pela revisão da Língua Portuguesa do Trabalho de Conclusão
de Curso (Monografia), intitulado:

Cloroquina: uso indiscriminado e tóxico de no manejo de paciente com COVID-19

a ser entregue por Daniella Aragão dos Santos
acadêmico (a) do curso de Farmácia

Em testemunho da verdade, assino a presente declaração, ciente da minha responsabilidade
no que se refere à revisão do texto escrito no trabalho.

Paripiranga, 19 de junho de 2021.

Joaquim Cardoso da Silveira Neto
Assinatura do revisor

Av. Universidade, 23
Parque das Palmeiras - Cidade Universitária
Prof. Dr. Jayme Patrícia Sueno - Paripiranga - BA

R. 13A - nº 277
Tucuruí - BA

Rodovia Lomanto Jansen, 69-507 - Centro
Casa Postal nº 163 - Senhor do Bonfim - BA

Rodovia Antônio Patrício de Mendonça,
270 - 68220-000 - Aguiar
Casa Postal nº 155 - Jaguaré - SE

Av. Universidade
701 - Bairro Padre Rêno - BR 124
Igaratinga - BA

Rua Dr. Argemiro Evangelista,
1º 27 - 196 - BA - 44900-000

Faculdade AGES

O Diretor Acadêmico da Faculdade de Ciências Humanas e Sociais,
no uso de suas atribuições e tendo em vista a conclusão do Curso de Licenciatura Plena em Letras
em 02 de dezembro de 2006, confere o título de

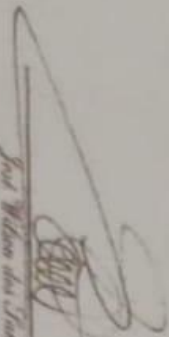
Licenciado em Letras a

Joaquim Cardoso da Silveira Neto

brasileiro, natural do Estado da Bahia, nascido a 08 de abril de 1982, RG 10103231 56-SSP-BA,
filho de João Cardoso Sobrinho e Idalina de Jesus Cardoso

e outorga-lhe o presente Diploma, a fim de que possa gozar de todos os direitos e prerrogativas legais.

Panipiranga - BA, 02 de dezembro de 2006.


José Wilson dos Santos
Diretor Acadêmico

Joaquim Cardoso da Silveira Neto
Joaquim Cardoso da Silveira Neto
Diplomado

Marina de Sá Lima Balbete Andrade e Oliveira
Marina de Sá Lima Balbete Andrade e Oliveira
Secretária Acadêmica



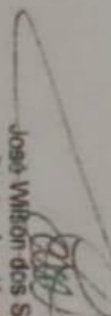
Curso de
LETRAS

Reconhecido pela Portaria MEC nº 3.634, de 17-10-2005,
publicada no D.O.U. em 20-10-2005.

APOSTILA

FACULDADE AGES

O diplomado concluiu nesta Faculdade
a Habilitação em
Português e Literaturas da Língua Portuguesa.
Paripiranga - BA, 02 de dezembro de 2006.


José Wilson dos Santos
Diretor Acadêmico

Mirna-Ne Aguiar de Pin-

02 de 12 de 05

JOS

*Pleno em 14 de 12 de 05
por assinatura do Diretor Acadêmico
02 de dezembro de 2006*

Ulisses Azevedo Souza
Secretaria Geral das Casas
Sup. Acadêmicas

