



**Escola Superior
de Tecnologia
da Saúde**

Politécnico de Coimbra

EFEITOS ADVERSOS DA HIDROXICLOROQUINA EM DOENTES COVID-19

Maria Inês da Silva Marmé

Coimbra, 20 de maio de 2022

Maria Inês da Silva Marmé

Efeitos Adversos da Hidroxicloroquina em doentes COVID-19

Mestrado em Farmácia – Especialização em Farmacoterapia Aplicada

Departamento de Farmácia

Coimbra, 2022

Dissertação submetida à Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmácia – Especialização em Farmacoterapia Aplicada, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Cristiano Matos.

Coimbra, 20 de maio de 2022

“A persistência é a chave que te leva a alcançar o sucesso e a vitória”

João Corazza

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra, pela possibilidade de alargar os meus conhecimentos com este Mestrado e, posteriormente, tornar-me melhor profissional.

Aos docentes do Mestrado em Farmácia, agradeço toda a sabedoria e ensinamentos que me transmitiram ao longo deste Mestrado, certamente será uma mais valia daqui em diante.

Seguidamente, agradeço ao meu orientador da dissertação, Professor Doutor Cristiano Matos pela ajuda, paciência e dedicação, principalmente nesta fase final tão atribulada.

Às minhas colegas de trabalho, Eugénia Santos e Diana Pereira, agradeço pelo apoio e motivação em momentos mais complicados.

À minha amiga de longa data, Ana Correia, e à minha colega de Licenciatura e Mestrado, Ana Luísa, obrigada pelo apoio, ajuda, compreensão e paciência ao longo deste período desafiante da minha vida.

Não menos importante, aos meus pais, Pedro Marmé e Sónia Marmé, porque sem eles nada disto seria possível, agradeço o apoio, ajuda, motivação, compreensão e dedicação que sempre me deram, são os melhores pais do mundo.

Ao meu namorado, Fábio Gomes, agradeço a paciência e apoio dados nesta fase final.

À minha bisavó Joaquina, ao meu avô Marmé, ao meu tio Pinto e à minha prima Raquel (*in memoriam*), existindo momentos mais difíceis, sei que olharam por mim e me deram a esperança que me faltava. Tenho a certeza que estão orgulhosos de mim, estejam onde estiverem.

Por fim, dedico esta dissertação ao meu irmão, António Pedro, pois mesmo sem saber deu-me a força e coragem que precisava para concluir esta fase da minha vida.

Resumo

Introdução: A hidroxicloroquina é um fármaco antimalárico que pertence ao grupo 4-aminoquinolonas. Para além destas propriedades, apresenta características imunomoduladoras e anti-inflamatórias. Os efeitos adversos mais comuns são de cariz gastrointestinal e cardiovascular, neurotoxicidade e também retinopatia. Relativamente às interações medicamentosas, a hidroxicloroquina interfere com vários fármacos, nomeadamente a digoxina, insulina, amiodarona, moxifloxacina, azitromicina, tamoxifeno e praziquantel. Em 2020, com o surgimento da pandemia COVID-19 os investigadores utilizaram medicamentos já existentes com potencial para o tratamento de COVID-19, de entre os quais a hidroxicloroquina, que acabou por ser utilizada *off-label*. Dos ensaios clínicos conhecidos pode concluir-se que a hidroxicloroquina apresenta muitos efeitos adversos que podem colocar em risco a saúde dos doentes infetados com SARS-CoV-2.

Objetivos: O objetivo desta pesquisa foi descrever o perfil de efeitos adversos da hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19 e caracterizar os riscos associados ao uso *off-label* da hidroxicloroquina.

Métodos: Foi conduzido um estudo observacional, retrospectivo e descritivo, cujo objetivo foi perceber os efeitos adversos da hidroxicloroquina em doentes COVID-19. Foi elaborada uma pesquisa de artigos científicos em bases de dados como PubMed® (Medline) e Google Scholar®, tendo em conta os critérios de inclusão e exclusão. Os dados foram recolhidos da base de dados “Eudravigilance” e, posteriormente, analisados através de estatística descritiva, com auxílio do software R Studio®.

Resultados: Os resultados apresentam informações acerca da fonte de notificação, sexo do paciente, reações adversas, casos *off-label* e a sua evolução, medicamentos avaliados no estudo e mortes avaliadas no período pré e pós-pandemia. Verifica-se que os profissionais de saúde são quem mais notifica (92%, n=2223), bem como as mulheres são o sexo que representa a maior percentagem de pacientes notificados (2020: 64%; 2021: 81%). A análise das faixas etárias permitiu concluir que a dos 18-64 anos apresenta maior número de pacientes notificados (2020: 49%; 2021: 53%). Relativamente às reações adversas, confirma-se que as mesmas aumentaram bastante a partir do ano de 2020, devido ao aparecimento da pandemia, havendo um aumento de 310% das RAM nos anos de pandemia (2020-2021) face aos três anos em anteriores (2017 a 2019). A utilização *off-label* da hidroxicloroquina também foi um aspeto importante a considerar neste estudo, pelo que o tratamento da COVID-19 foi a patologia que maior percentagem apresentou neste parâmetro (2020: 26% das reações suspeitas de terem sido causadas pela hidroxicloroquina; 78% das reações suspeitas de terem sido causas pela hidroxicloroquina em interação com outro medicamento. 2021: 8% das reações suspeitas de terem sido causadas pela hidroxicloroquina; 55% das reações suspeitas de terem sido causas pela hidroxicloroquina em interação com outro medicamento). Ao longo do estudo avaliou-se a evolução dos casos *off-label*, verificando-se que o risco de vida e a incapacidade foram crescendo ao longo deste período de pandemia. Por outro lado, comparando antes e depois da COVID-19, os indivíduos que apresentavam outras condições clinicamente

importantes foi um dos aspetos que mais evoluiu (n= 175 para n=1334). Por vezes a hidroxicloroquina foi utilizada em administração concomitante com outros fármacos, podendo as RAMs serem causadas pela hidroxicloroquina como principal medicamento suspeito, ou da interação com outras substâncias. Deste modo, os grupos farmacológicos que mais se utilizaram foram os antirretrovirais e alguns antibióticos. Por fim, também foram avaliadas as mortes associadas à toma de hidroxicloroquina, das quais 67% são descritas em utilização *off-label*.

Discussão: O número de notificações de reações adversas à hidroxicloroquina aumentou bastante durante a pandemia, sendo os profissionais de saúde quem mais notificou. O potencial de dano aumentou, uma vez que a administração *off-label* da hidroxicloroquina foi associada a um aumento da incidência e gravidade das reações adversas. Contudo, associada a outros medicamentos, este fármaco pode potenciar determinadas reações adversas, como o prolongamento do intervalo QT, náuseas, tonturas, hipoglicemia, insuficiência cardíaca, entre outras. No que diz respeito aos *outcomes*, parece ocorrer um aumento do número de mortes associadas à hidroxicloroquina, no entanto a causalidade não está estabelecida para os dados observados.

Conclusão: A hidroxicloroquina apresentou reações adversas variadas nos dados observados, sendo que pela sua utilização *off-label* durante a pandemia se demonstrou um aumento da sua incidência. Em relação à COVID-19, inicialmente não existia um tratamento específico, pelo que se efetuaram ensaios clínicos com vários medicamentos, incluído a hidroxicloroquina. Através dos resultados deste estudo, conclui-se que os profissionais de saúde são quem mais notificou e que o sexo feminino é o género que apresenta maior percentagem de pacientes notificados. Sabe-se que a hidroxicloroquina causa efeitos adversos, porém as reações adversas podem não estar associadas diretamente à hidroxicloroquina, pois existem alguns fatores que colocam a sua eficácia em risco, como as comorbilidades e medicamentos concomitantes. A utilização *off-label* da hidroxicloroquina demonstrou colocar em risco o estado clínico dos indivíduos.

Palavras-chave: “hidroxicloroquina”, “efeitos adversos”, “COVID-19”, “toxicidade”.

Abstract

Introduction: Hydroxychloroquine is an antimalarial drug that belongs to the 4-aminoquinolone group. In addition to these properties, it has immunomodulatory and anti-inflammatory characteristics. The most common adverse effects are gastrointestinal and cardiovascular, neurotoxicity and also retinopathy. Regarding drug interactions, hydroxychloroquine interferes with several drugs, namely digoxin, insulin, amiodarone, moxifloxacin, azithromycin, tamoxifen and praziquantel. In 2020, with the emergence of the COVID-19 pandemic, researchers used existing drugs with potential for the treatment of COVID-19, including hydroxychloroquine, which ended up being used off-label. From the known clinical trials it can be concluded that hydroxychloroquine has many adverse effects that can put the health of patients infected with SARS-CoV-2 at risk.

Objectives: The objective of this research was to describe the adverse effect profile of hydroxychloroquine in patients with COVID-19 and to characterize the risks associated with the off-label use of hydroxychloroquine.

Methods: An observational, retrospective and descriptive study was conducted, whose objective was to understand the adverse effects of hydroxychloroquine in COVID-19 patients. A search of scientific articles was carried out in databases such as PubMed® (Medline) and Google Scholar®, taking into account the inclusion and exclusion criteria. Data were collected from the “Eudravigilance” database and, later, analyzed using descriptive statistics, with the aid of the R Studio® software.

Results: The results present information about the source of notification, patient gender, adverse reactions, off-label cases and their evolution, drugs evaluated in the study and deaths evaluated in the pre- and post-pandemic period. It appears that health professionals are the ones who report the most (92%, n=2223), as well as women are the sex that represents the highest percentage of reported patients (2020: 64%; 2021: 81%). The analysis of age groups allowed us to conclude that the 18-64 age group has the highest number of reported patients (2020: 49%; 2021: 53%). Regarding adverse reactions, it is confirmed that they increased significantly from 2020 onwards, due to the emergence of the pandemic, with an increase of 310% of ADRs in the pandemic years (2020-2021) compared to the three years in previous years (2017 to 2019). The off-label use of hydroxychloroquine was also an important aspect to consider in this study, so the treatment of COVID-19 was the pathology with the highest percentage in this parameter (2020: 26% of reactions suspected to have been caused by hydroxychloroquine; 78% of reactions suspected to have been caused by hydroxychloroquine interacting with another drug. 2021: 8% of reactions suspected to have been caused by hydroxychloroquine; 55% of reactions suspected to have been caused by hydroxychloroquine interacting with another drug). Throughout the study, the evolution of off-label cases was evaluated, verifying that the risk of life and disability were increasing throughout this pandemic period. On the other hand, comparing before and after COVID-19, individuals who had other clinically important conditions was one of the aspects that evolved the most (n=175 to n=1334).

Sometimes hydroxychloroquine was used concomitantly with other drugs, and ADRs may be caused by hydroxychloroquine as the main suspected drug, or from interaction with other substances. Thus, the pharmacological groups that were most used were antiretrovirals and some antibiotics. Finally, deaths associated with the use of hydroxychloroquine were also evaluated, of which 67% are described in off-label use.

Discussion: The number of reports of adverse reactions to hydroxychloroquine increased significantly during the pandemic, with health professionals reporting the most. The potential for harm increased as off-label administration of hydroxychloroquine was associated with an increased incidence and severity of adverse reactions. However, associated with other drugs, this drug may potentiate certain adverse reactions, such as QT interval prolongation, nausea, dizziness, hypoglycemia, heart failure, among others. With regard to outcomes, there seems to be an increase in the number of deaths associated with hydroxychloroquine, however causality has not been established for the observed data.

Conclusion: Hydroxychloroquine presented varied adverse reactions in the observed data, and its off-label use during the pandemic showed an increase in its incidence. In relation to COVID-19, initially there was no specific treatment, so clinical trials were carried out with several drugs, including hydroxychloroquine. Through the results of this study, it is concluded that health professionals are the ones who reported the most and that females are the gender with the highest percentage of reported patients. It is known that hydroxychloroquine causes adverse effects, but adverse reactions may not be directly associated with hydroxychloroquine, as there are some factors that put its effectiveness at risk, such as comorbidities and concomitant medications. The off-label use of hydroxychloroquine has been shown to jeopardize the clinical status of individuals.

Keywords: “hydroxychloroquine”, “adverse effects”, “COVID-19”, “toxicity”.

Índice

Resumo.....	8
Abstract	10
Índice	12
I. Introdução	18
1. Hidroxicloroquina.....	18
1.1. Hidroxicloroquina: breve história	18
1.2. Mecanismo de Ação da Hidroxicloroquina	19
1.3. Efeitos adversos da Hidroxicloroquina.....	20
1.4. Farmacocinética da Hidroxicloroquina	21
1.5. Farmacodinâmica da Hidroxicloroquina	22
1.6. Interações medicamentosas da Hidroxicloroquina.....	23
1.7. Contraindicações da Hidroxicloroquina	24
2. COVID-19	25
2.1. Enquadramento da COVID-19	25
2.2. Transmissão da COVID-19	26
2.3. Diagnóstico da COVID-19	27
2.4. Medicamentos autorizados para a COVID-19.....	27
2.4.1. Tratamento.....	28
2.4.2. Prevenção.....	32
3. Hidroxicloroquina.....	34
3.1. Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19.....	34
3.2. Utilização e risco associado à utilização da Hidroxicloroquina	36
4. Objetivos gerais e secundários da dissertação	38
II. Materiais e Métodos	39
1. Pesquisa bibliográfica.....	39
2. Seleção da amostra e procedimentos de amostragem dos dados	39
3. Instrumentos de colheita de dados e/ou avaliação	40
4. Descrição das análises realizadas.....	40
III. Resultados	41
1. Fonte de notificação.....	41
2. Sexo	42
3. Evolução anual	44
4. Utilização <i>off-label</i>	46
5. Medicamentos avaliados no estudo num período pós-pandemia	53
6. Mortes avaliadas no estudo no período pré e pós-pandemia	55

IV. Discussão.....	57
1. Pontos favoráveis e desfavoráveis deste estudo	62
2. Pesquisa Futura	63
V. Conclusão	64
VI. Referências bibliográficas	66

Lista de siglas

APC – Células Apresentadoras de Antígenos

COVID-19 – Doença Coronavírus 2019

CYP 450 – Citocromo P450

ECA – Enzima Conversora da Angiotensina

EMA – Agência Europeia do Medicamento

G6PD – Glicose-6-fosfato Desidrogenase

IgI – Imunoglobulina I

IgM – Imunoglobulina M

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

LES – Lúpus Eritematoso Sistémico

MERS – Síndrome Respiratória do Médio Oriente

MHC – II – Complexo Major de Histocompatibilidade de classe II

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – RT – Reação em Cadeia de Polimerase em tempo real

RAM – Reação Adversa a Medicamentos

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SARS-CoV-2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave causada por Coronavírus-2

TAAN – Testes Moleculares de Amplificação de Ácidos Nucleicos

TLR – Recetores tipo Toll

TRAg – Testes Rápidos de Antígeno

Lista de Figuras

Figura 1 – Comparação da estrutura química da Cloroquina e da Hidroxicloroquina

Figura 2 – Mecanismo antimalárico da Hidroxicloroquina

Figura 3 – Ação anti-inflamatória e imunomoduladora da hidroxicloroquina

Figura 4 – Estrutura do coronavírus

Figura 5 – Países que atualmente utilizam a Hidroxicloroquina

Lista de Gráficos

Gráfico 1 – Notificações de RAM estratificadas por Qualificação da fonte de notificação

Gráfico 2 – Notificações de RAM estratificadas por Ano e por Sexo do paciente

Gráfico 3 – Notificações de RAM estratificadas por Reações Adversas

Gráfico 4 – Notificações de RAM estratificadas por Reações Adversas da hidroxicloroquina por Mês e por Ano

Gráfico 5 – Notificações de RAM estratificadas por casos *off-label* por mês. Ano 2017

Gráfico 6 – Notificações de RAM estratificadas por casos *off-label* por mês. Ano 2018

Gráfico 7 – Notificações de RAM estratificadas por casos *off-label* por mês. Ano 2019

Gráfico 8 – Notificações de RAM estratificadas por casos *off-label* por mês. Ano 2020

Gráfico 9 – Notificações de RAM estratificadas por casos *off-label* por mês. Ano 2021

Gráfico 10 – Notificações de RAM estratificadas por evolução dos casos *off-label* por Ano

Gráfico 11 – Notificações de RAM estratificadas por evolução dos casos *off-label* antes e após a COVID-19

Gráfico 12 – Notificações de RAM estratificadas pelo top 10 dos medicamentos suspeitos de causar interações

Gráfico 13 – Notificações de RAM estratificadas pelo top 10 de medicamentos concomitantes ou não administrados

Gráfico 14 – Notificações de RAM estratificadas por mortes associadas à toma de hidroxicloroquina

Gráfico 15 – Notificações de RAM estratificadas por mortes em casos *off-label* por ano

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão

Tabela 2 – Notificações de RAM estratificadas pela faixa etária do paciente

Tabela 3 – Notificações de RAM estratificadas pela utilização *off-label* da hidroxicloroquina por patologia antes da COVID-19 (S: suspeita; I: interação)

Tabela 4 – Notificações de RAM estratificadas pela utilização *off-label* da hidroxicloroquina por patologia durante a COVID-19 (S: suspeita; I: interação)

Tabela 5 – Notificações de RAM estratificadas por resolução dos casos *off-label* ao longo dos anos

Tabela 6 – Notificações de RAM estratificadas por resolução dos casos *off-label* antes e pós COVID-19

I. Introdução

1. Hidroxicloroquina

1.1. Hidroxicloroquina: breve história

A cloroquina, [7-cloro-4-[4-(dietilamino) -1-metilbutil] amina], é um composto descoberto na Alemanha, em 1934, ao abrigo de um programa de desenvolvimento de novos fármacos antimaláricos (1,2).

Em 1946, ocorreu uma alteração na estrutura da cloroquina, tal como demonstra a figura 1, ocorrendo hidroxilação do grupo etil e, por isso, a hidroxicloroquina apresenta um grupo hidroxilo, o que permitiu aumentar a solubilidade em água em relação à cloroquina (1–3).

Tanto a cloroquina como a hidroxicloroquina fazem parte de um grupo de fármacos denominado 4-aminoquinolonas, em que ambas apresentam uma estrutura central aromática plana e as suas bases são fracas, devido à cadeia lateral básica (4). Esta característica da cadeia lateral permite a acumulação destes medicamentos em compartimentos celulares lisossômicos, interferindo na sua atividade e na sua interação com os ácidos nucleicos (4).

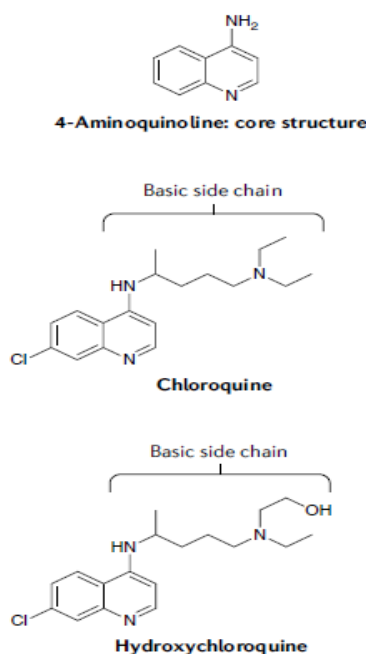


Figura 1 - Comparação da estrutura química da Cloroquina e da Hidroxicloroquina (4)

Em 1950, a hidroxicloroquina começou a ser comercializada como antimalárico, mas só em 2004 se iniciou a sua produção em larga escala a nível mundial (1). Com o estudo contínuo desta molécula, descobriu-se que é uma excelente opção de tratamento de várias doenças autoimunes, como é o exemplo da artrite reumatoide e do lúpus eritematoso sistémico (LES) (1,2,5–7). A sua utilização nestas patologias é relevante devido às suas características anti-inflamatórias e imunomoduladoras, provenientes do seu mecanismo de ação (1,2,5,6). Para além disto, estão a ser desenvolvidos estudos para a utilização da hidroxicloroquina em outras infeções virais, tais como infeções pelo vírus Zika e o vírus da imunodeficiência humana (2,5).

1.2. Mecanismo de Ação da Hidroxicloroquina

Relativamente ao mecanismo de ação, caso seja utilizado como antimalárico (Figura 2), a hidroxicloroquina atua de acordo com um esquizonticida sanguíneo contra trofozoítos (forma adulta de um protozoário) nos glóbulos vermelhos, onde existe eliminação do esquizonte (célula com vários núcleos, oriunda do crescimento de trofozoíta) na célula do hospedeiro (5). Assim sendo, o trofozoíta adquire aminoácidos essenciais para o seu desenvolvimento, através da destruição da hemoglobina, no vacúolo (5). Devido à sua degradação, surge o grupo heme, que é um subproduto tóxico para o parasita, permitindo a rutura da membrana celular (5). No interior do vacúolo, o grupo heme será convertido numa hemozoína não tóxica. Contudo, a ação anti-malárica da hidroxicloroquina depende da lipofilicidade, que influencia a sua permeabilidade. Deste modo, o fármaco irá aumentar o pH do meio, como uma base fraca (5). Em consequência, existe conversão do grupo heme em hemozoína, por isso o grupo heme apresenta um elevado nível de toxicidade, possibilitando a eliminação do parasita (5).

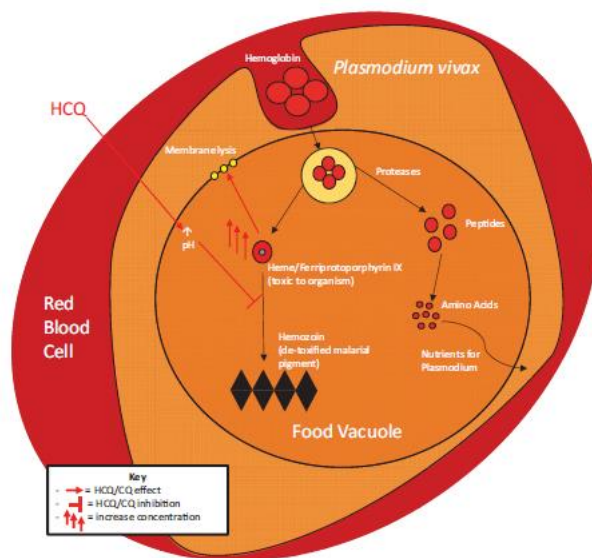


Figura 2 - Mecanismo antimalárico da Hidroxicloroquina (5)

No que diz respeito às características imunomoduladoras e anti-inflamatórias deste medicamento (Figura 3), ainda não existem evidências científicas que sustentem de forma clara qual o mecanismo de ação subjacente (5). Porém, sabendo que a hidroxicloroquina é um fármaco lipofílico, conclui-se que este ultrapassa mais facilmente as membranas celulares, acumulando-se nas vesículas intracelulares. É nesses mesmos locais que existe interação com algumas enzimas, tais como as proteases, causando o aumento do pH (5).

Nas células apresentadoras de antígenos (APCs), a hidroxicloroquina interage com o processamento de antígenos em peptídeos, evitando a apresentação de peptídeos no Complexo Major de Histocompatibilidade de classe II (MHC-II) (5).

Deste modo, existindo alteração na apresentação de antígenos, também ocorre interação da hidroxicloroquina no que diz respeito à libertação de citocinas e, consequentemente, à ativação das células B (5). Além disso, este fármaco consegue induzir apoptose das células T autorreativas, logo o processamento de antígenos fica comprometido (5).

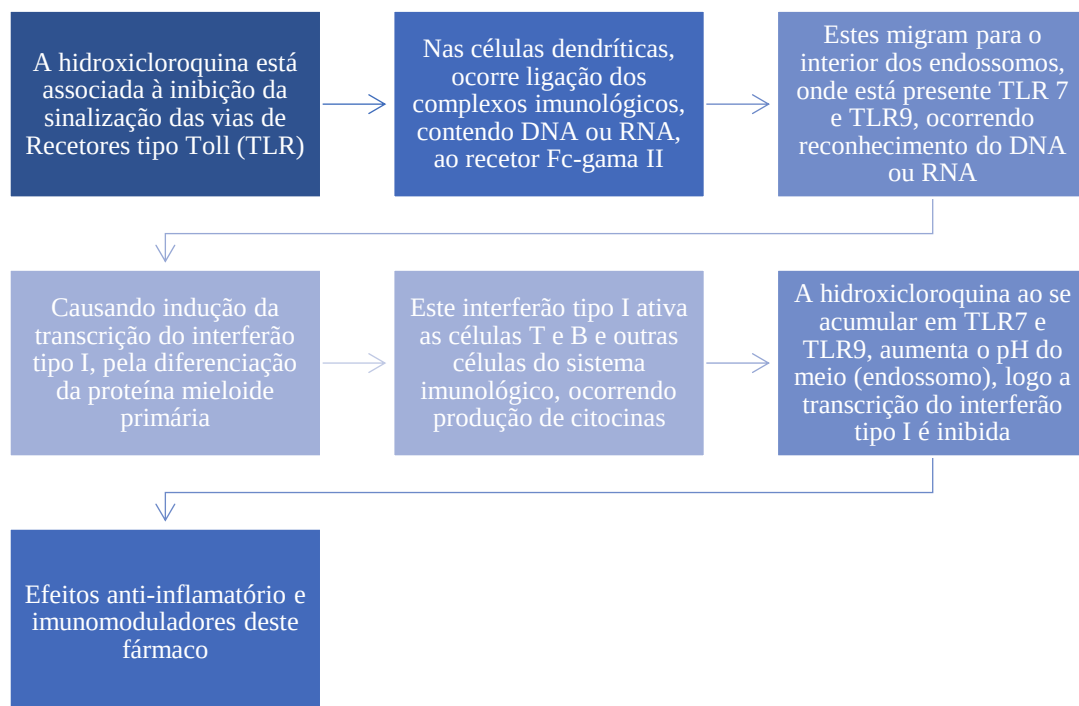


Figura 3 - Ação anti-inflamatória e imunomoduladora da hidroxicloroquina(5)

1.3. Efeitos adversos da Hidroxicloroquina

Os efeitos adversos mais frequentes da utilização da hidroxicloroquina são os transtornos gastrointestinais, incluindo náuseas, anorexia, cólicas abdominais e diarreia (2,4,8,9). Estes sintomas podem

diminuir ou desaparecer quando a redução da dose ou interrupção do tratamento (8,9). Num estudo pode concluir-se que até 50% dos pacientes que tomam hidroxicloroquina apresentam efeitos adversos de cariz gastrointestinal (2).

Além destes, a retinopatia é também um dos efeitos secundários mais frequentes, graves e irreversíveis, estando associado às elevadas doses deste fármaco e também à longa duração do tratamento, sendo a dose e o tempo de tratamento fatores cruciais para evitar o aparecimento destes efeitos indesejáveis a longo prazo (2,4,10). Neste caso, os sintomas mais comuns são a visão turva, halos e fotofobia, cuja severidade é dependente da dose e do tempo de tratamento (8,9).

A nível cardiovascular, o fármaco também apresenta efeitos secundários relatados, tais como arritmias ventriculares e síndrome do prolongamento do intervalo QT (2,4).

Em casos menos frequentes, a hidroxicloroquina pode causar neurotoxicidade, anemia hemolítica em indivíduos com deficiência na desidrogenase glicose-6-fosfato (G6PD), hipoglicémia em pacientes diabéticos, alterações de humor e dores de cabeça (2,10).

A sua utilização pode ainda causar supressão da medula e fraqueza da musculatura esquelética, bem como insuficiência hepática, após o início do tratamento com hidroxicloroquina (10).

1.4. Farmacocinética da Hidroxicloroquina

No que diz respeito à farmacocinética, os dados existentes provêm de diferentes grupos de pacientes, nomeadamente indivíduos saudáveis, pacientes com doenças reumáticas ou com COVID-19 (11,12). A nível de absorção, a hidroxicloroquina é bem absorvida no trato gastrointestinal, apresentando uma fração média da dose absorvida oralmente de 0,74 ($\pm 0,13$), tendo como base recolhas de sangue e de urina (11). Além disso, conclui-se que (R)-Hidroxicloroquina apresenta níveis mais elevados no sangue, em comparação com a forma S do seu enantiómero (11). A maioria dos estudos concluiu que a concentração máxima de hidroxicloroquina é atingida ao final de 3-5 horas (13).

No que diz respeito à distribuição, a concentração deste fármaco no plasma é de 7,2 mg/l. Contudo, a hidroxicloroquina apresenta distribuição tecidual semelhante, exceto em órgãos como pulmões, fígados, rins e baço (13). A sua ligação às proteínas plasmáticas é cerca de 30-50%, podendo ligar-se simultaneamente a várias dessas proteínas, onde a sua forma S apresenta 52% dessas ligações (1,11).

Tanto o metabolismo como a excreção são temas pouco abordados na literatura (1,11,13). Porém, sabe-se que a hidroxicloroquina é metabolizada por várias enzimas do citocromo P450 (CYP 450), como é o exemplo CYP2D6 e CYP3A4 (1,11,13). A hidroxicloroquina é N-desalquilada pelo CYP3A4 no seu metabolito

ativo desetilhidroxicloroquina, assim como em metabolitos inativos, como a desetilcloroquina e bidesetilcloroquina (13–15).

A sua eliminação ocorre entre 40-50% nos rins, 16-21% na urina como fármaco inalterado, 5% é eliminada na pele e 25% nas fezes (14). No que diz respeito à excreção, este medicamento apresenta uma meia-vida de 72 horas, em que (S)-Hidroxicloroquina apresenta maior excreção urinária total do que a forma (R)-Hidroxicloroquina (11).

Num estudo com 100 pacientes infetados com SARS-CoV-2, cujo objetivo foi modelar a farmacocinética da hidroxicloroquina e de três dos seus metabolitos, concluiu-se que a conversão de hidroxicloroquina nos seus metabolitos foi de 75%, em que 16% corresponde a uma dose oral excretada pela urina diariamente (16). Outra conclusão deste estudo foi que a hidroxicloroquina se acumula nos glóbulos vermelhos e granulócitos como a cloroquina, mas apresenta um maior volume de distribuição no plasma do que no sangue (16).

1.5. Farmacodinâmica da Hidroxicloroquina

De acordo com alguns autores concluiu-se que é importante individualizar a dosagem para determinadas concentrações-alvo que estejam associadas a resultados ideais, de modo a diminuir a variabilidade na resposta à hidroxicloroquina (11). Conforme demonstrado num estudo realizado em vários indivíduos, dos quais seis eram voluntários saudáveis, a biodisponibilidade não depende apenas da forma farmacêutica, mas também das características dos indivíduos em tratamento, verificando-se que a biodisponibilidade entre indivíduos do grupo de doença era significativamente diferente em comparação com indivíduos saudáveis (11).

Sabe-se ainda que a hidroxicloroquina interfere com a função dos lisossomas e plasmócitos (14,15). Existindo uma alteração no pH dos lisossomas, a apresentação de auto-antígenos fica comprometida em algumas doenças autoimunes (14,15). Além disso, no que diz respeito aos plasmócitos, a hidroxicloroquina interfere com a sua capacidade de causar proteólise na hemoglobina para as suas necessidades energéticas (14,15). É importante realçar que não se deve administrar este fármaco quando existe uma prévia resistência à cloroquina (14,15).

1.6. Interações medicamentosas da Hidroxicloroquina

Em relação às interações medicamentosas, tanto a cloroquina como a hidroxicloroquina devem ser monitorizadas quando a sua toma concomitante com digoxina, antiepiléticos, antiácidos, insulina, amiodarona, moxifloxacina, azitromicina, tamoxifeno e praziquantel (2,16,17).

A administração de hidroxicloroquina com digoxina pode necessitar de manutenção da dose mais frequentemente, uma vez que a hidroxicloroquina potencia o efeito da digoxina e aumenta os níveis sanguíneos. Os sintomas desta interação são distúrbios visuais, náuseas, diminuição do apetite, vômitos, diarreia e alterações nos batimentos cardíacos (17,18).

Quando existe toma concomitante de hidroxicloroquina com amiodarona, pode ocorrer alteração do ritmo cardíaco. Deste modo, caso a pessoa apresente síndrome do intervalo QT é de extrema importância clarificar se houve ou não a administração destes dois fármacos, pois a sua interação pode causar sintomas como tonturas, desmaios, palpitações, vertigens e falta de ar. O mesmo se deve ter em atenção quando a toma de hidroxicloroquina com moxifloxacina, pois esta administração conjunta apresenta os mesmos sintomas (17,18).

Já a toma de hidroxicloroquina com insulina pode aumentar o risco de hipoglicemia, em que os sintomas mais comuns são dores de cabeça, sonolência, confusão, tonturas, tremores, fome, fraqueza, náuseas e batimentos cardíacos acelerados (17,18).

A utilização de hidroxicloroquina juntamente com azitromicina pode potenciar alterações do ritmo cardíaco, especialmente em indivíduos que apresentem síndrome do intervalo QT. Os sintomas desta interação são tonturas, desmaios, vertigens, palpitações, vertigens e falta de ar. O mesmo se aplica quando a administração de hidroxicloroquina com tamoxifeno (17,18).

Relativamente ao uso concomitante de hidroxicloroquina com praziquantel, ocorre uma redução dos efeitos deste último fármaco (17,18).

No caso da administração de hidroxicloroquina com ácido valproico (antiepilético), este último torna-se menos eficaz no tratamento da epilepsia ou prevenção de convulsões (17,18).

A utilização concomitante de hidroxicloroquina com antiácidos, como o carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio pode interferir com a absorção de hidroxicloroquina e diminuir a sua eficácia. Deste modo, é importante separar a sua administração com mínimo de 4 horas entre si (17,18).

1.7. Contraindicações da Hidroxicloroquina

Relativamente às contraindicações, ainda existem poucos estudos acerca desta temática. Porém, sabe-se que a hidroxicloroquina está contraindicada em indivíduos com hipersensibilidade aos seus componentes, grávidas e pacientes com maculopatia pré-existente (8–10). Contudo, existe alguma controvérsia no que diz respeito ao uso deste medicamento em grávidas, pois através de um estudo de coorte, conclui-se que houve melhoria de LES, com a sua utilização durante a gravidez tanto para a mãe como para o bebé (4,10).

2. COVID-19

2.1. Enquadramento da COVID-19

Em dezembro de 2019, surgiu a primeira identificação da Síndrome Respiratória Aguda Grave causada por Coronavírus-2 (SARS-CoV-2), originando a doença coronavírus 2019 (COVID-19) (6,7,19–21). Esta doença propagou-se muito repentinamente por todo o mundo, e por isso, foi declarada pandemia mundial pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a 11 de março de 2020 (6,19,20). Por este motivo, inúmeros investigadores de todo o mundo viram-se obrigados a iniciar o desenvolvimento de medidas farmacológicas, incluindo vacinas, para tentar combater a propagação deste vírus (6,19,20).

O coronavírus é um vírus de RNA, não segmentado, com fita simples e de sentido positivo, apresentando diversos hospedeiros naturais, e por isso, afeta múltiplos sistemas biológicos (19,21,22). Encontra-se envolvido por um envelope contendo um nucleocapsídeo viral, organizado em simetria helicoidal, por este motivo é que o seu sentido é atípico (sentido positivo). Na sua membrana lipídica encontram-se glicoproteína spike (S) e também proteínas M (Figura 4) (19,21,22). A montagem do vírus é possível graças às proteínas presentes no envelope, mas apenas a proteína S permite a entrada e reconhecimento do vírus na célula hospedeira (21).

A glicoproteína S confere uma característica específica a este vírus, pois na sua superfície externa apresenta uma estrutura em forma de coroa, que possibilita a sua conexão com outras células. Além disso, sabe-se que a esta glicoproteína tem duas subunidades a S1 e S2 (21,22). A primeira (S1) apresenta três domínios que permitem a ligação do vírus às células hospedeiras. Porém, esses domínios são ativos de acordo com o coronavírus presente (22). No caso do SARS-CoV-2, o domínio B é o responsável pela ligação do vírus à Enzima Conversora da Angiotensina-2 (ECA-2) (22).

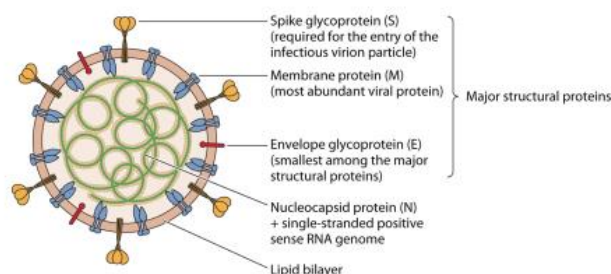


Figura 4 - Estrutura do coronavírus (4)

O SARS-CoV-2 faz parte da ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, subfamília *Orthocoronavirinae*, subdividindo-se em 4 géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gamacoronavirus* e *Deltacoronavirus*.

Destes géneros, uns encontram-se mais em morcegos e outros em aves e suínos (19,21,22). Os géneros que predominam na população humana são o género *Alphacoronavirus* e *Betacoronavirus* (21,22).

2.2. Transmissão da COVID-19

A transmissão deste vírus pode ser feita de várias formas, nomeadamente pelas gotículas respiratórias (forma mais comum). Assim sendo, o veículo de transmissão pode ser uma pessoa saudável que tenha estado em contacto com outro indivíduo que esteja infetado (21). Por outro lado, também é possível contrair o vírus pelo toque em superfícies contaminadas pelo mesmo. Relativamente à transmissão neonatal, ainda não existem estudos conclusivos acerca desta temática (21).

Comparativamente com o SARS-CoV (2002), a estirpe de 2019 apresenta maior capacidade de transmissão, daí que se tenha verificado um aumento significativo do número de infetados a nível mundial (19). O período de incubação é cerca de 2-14 dias, demonstrando maior gravidade em indivíduos com idade a cima dos 50 anos (19,22). A sintomatologia baseia-se em sinais e sintomas como febre, fadiga, tosse, mialgia, diarreia, dor de cabeça, dor de garganta e hemoptise (19,21,22). No caso dos pacientes infetados por transmissão de pessoa para pessoa, estes apresentavam sintomas mais leves. Assim sendo, nestas situações menos graves, são as células do sistema imunológico, como é o exemplo dos mastócitos, presentes no trato respiratório e cavidade nasal, que intervêm nesta fase primordial (19).

Quando o SARS-CoV-2 invade o tecido pulmonar, devido à inflamação intersticial grave, esta ocorre inicialmente de forma localizada e, mais tarde, expande-se pelos diversos lobos pulmonares (19). Em consequência desta inflamação, realizam-se exames de diagnóstico como a análise de uma biópsia pulmonar, onde se observam danos alveolares difusos, fibromixóide celular, descamação de pneumócitos, entre outros. Para além disso, também se constou a presença de linfocitopenia com ou sem anormalidades nos leucócitos (19).

Aquando da existência de pneumonia associada ao coronavírus, verifica-se o desenvolvimento da síndrome de desconforto respiratório. Além disso, os pacientes podem ainda apresentar leucocitose, leucopenia, hipoalbuminemia, aumento da lactato desidrogenase, alanina aminotransferase, aspartato transaminases, bilirrubina, entre outros (19,22).

Pacientes com idade mais avançada associada a patologias do foro cardiovascular, como hipertensão e insuficiência cardíaca, foram considerados suscetíveis ao aparecimento de insuficiência respiratória, e por isso, os seus prognósticos eram mais reservados (19,22,23).

Relativamente às grávidas, considera-se que são um grupo de maior risco, pois o coronavírus pode causar redução do crescimento intrauterino, aborto espontâneo, parto prematuro e, em casos mais graves, morte perinatal (19). No entanto, verificou-se que a transmissão de mãe para o feto tem uma probabilidade muito diminuída. Tal facto pode ser comprovado, através da análise dos níveis de imunoglobulina G (IgG) e imunoglobulina M (IgM) do bebé após a nascença (19).

Numa fase mais avançada da doença, a COVID-19 pode causar morte, na sequência de insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e falência de órgãos (22).

2.3. Diagnóstico da COVID-19

Em Portugal, existem quatros testes disponíveis:

- Testes Moleculares de Amplificação de Ácidos Nucleicos (TAAN), mais conhecidos como testes onde corre Reação em Cadeia de Polimerase em tempo real (PCR-RT) (19). Neste teste é verificada a existência de ácidos nucleicos do SARS-CoV-2 nas amostras de esfregaços nasais, expetoração, fluídos pulmonares provenientes dos brônquios, urina, fezes, entre outros (19). Desta avaliação conclui-se que a carga viral atinge o seu pico entre 5-6 dias após o início dos sintomas (19). Os resultados destes testes são conhecidos no máximo de 24 horas após a prescrição médica do mesmo (24).
- Testes Rápidos de Antigénio (TRAg): a sua realização é feita por um profissional de saúde (24). O método é idêntico ao dos testes anteriores, onde é feita uma colheita de uma amostra do nariz e/ou garganta. Os resultados dos mesmos são apresentados após 15 a 30 minutos depois da colheita (24).
- Autotestes: são também designados por testes rápidos de antigénio, demonstrando ser bastante simples a sua realização, por isso cada pessoa pode fazê-lo, independentemente de ser profissional de saúde (24).

Testes serológicos: avaliam se o indivíduo já esteve em contacto com o vírus. Contudo, não são testes de diagnóstico, pois apenas permite saber se existem anticorpos específicos para a COVID-19 no organismo da pessoa (24).

2.4. Medicamentos autorizados para a COVID-19

Em relação ao tratamento para a COVID-19, inicialmente não existia uma terapêutica específica, como é o caso de tantos outros vírus como o vírus Zika e Ébola que também não apresentavam um

tratamento específico aquando o seu aparecimento (19). Deste modo, é importante que as indústrias farmacêuticas explorem o desenvolvimento de vacinas e medicamentos para a profilaxia e terapêutica deste novo vírus (25). Na ausência de fármacos específicos para combater esta pandemia, implementaram-se medidas para controlar a propagação do SARS-CoV-2, de modo a minimizar a sua transmissão (25).

No início da pandemia, o tratamento para este vírus focou-se no tratamento sintomático e em cuidados de suporte/tratamento não farmacológico (25). Inicialmente, foram utilizados diversos fármacos para tratar os sintomas, como antimaláricos (cloroquina 500mg 12/12h ou hidroxicloroquina 200mg 12/12h), antivíricos (lopinavir/ritonavir - 400/100 mg 12/12h) e antibióticos (azitromicina) (19,25).

2.4.1. Tratamento

Inicialmente, os estudos indicavam que fármacos como o lopinavir/ritonavir apresentavam baixa atividade antiviral em estudos *in vitro* contra o SARS-CoV-2, facto que foi comprovado num estudo realizado na China, cujos indivíduos com infeção não demonstraram melhorias após a toma desta combinação farmacológica (26). Em estudos mais recentes, pode concluir-se que a administração de lopinavir/ritonavir não apresenta melhorias no estado de saúde de doentes hospitalizados com COVID-19, bem como não se verificou alterações no tempo de ventilação (27). Por outro lado, a utilização desta combinação terapêutica não permitiu uma evolução significativa da incidência de casos positivos que passaram a negativos (27).

Em relação a outras classes farmacológicas, como as anti interleucinas monoclonais, em especial o tocilizumab, sabe-se que tem elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias (26). Apesar de inicialmente, para além da China, nenhum outro país ter autorizado a introdução deste medicamento no mercado devido ao facto de não existirem evidências científicas suficientes que sustentem a administração deste fármaco em doentes infetados com SARS-CoV-2, alguns países como a França, Suíça e Estados Unidos também administraram este fármaco a pacientes com COVID-19 (26,28).

Além dos medicamentos referidos anteriormente, estudos pré-clínicos aconselham a utilização de remdesivir no tratamento profilático, e corticosteroides em estadios não agudos da doença, pois em situações mais evoluídas podem aparecer infeções secundárias (25,29). No caso do remdesivir, este apresenta atividade de elevado espetro, demonstrando boa atividade em Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS) e SARS (26,29). O seu mecanismo de ação permite inibir a atividade da RNA polimerase, ou seja, inibe a transcrição de RNA viral (26,29). Através de outro estudo demonstrou-se que este fármaco diminuiu a taxa de mortalidade, mas não pode ser considerado um fármaco para o tratamento da COVID-19. No entanto, na sua utilização não está autorizada em qualquer parte do mundo (22).

Outro medicamento antiviral utilizado, é a ribavirina que inibe a síntese de ribonucleoproteína e, consequentemente, inibe a transcrição de genes virais, causando a inibição da replicação e disseminação do vírus (29). Os ensaios clínicos realizados com este fármaco foram inconclusivos, pois a maioria dos estudos não demonstraram quaisquer efeitos da ribavirina em pacientes com COVID-19 (29).

O que se observa num doente COVID-19 em estado avançado, é a existência de inúmeras citocinas. Daí pode-se concluir que a utilização de anti-inflamatórios pode ser uma mais valia (19). Deste modo, é possível aconselhar a toma de glicocorticóides, inibidores de citocinas e hidroxicloroquina/cloroquina, (19). Contudo, no que aos anti-inflamatórios não esteroides diz respeito ainda não existem estudos sobre a sua eficácia em doentes com esta patologia (19).

Atualmente já existem alguns medicamentos para combater e prevenir a COVID-19 autorizados pela EMA.

A 25 de março de 2022, *Evusheld*[®] recebeu a autorização de introdução no mercado na União Europeia (30). É um medicamento composto por dois anticorpos monoclonais, tixagevimab 150 mg e cilgavimab 150 mg, cuja administração é por via injetável, preferencialmente nos glúteos (30). Está autorizada a sua toma a adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade, com mínimo de 40 kg. Este fármaco apenas pode ser adquirido através de uma receita médica e a sua administração deve ser feita por profissionais de saúde habilitados para o efeito, mantendo a vigilância do paciente, porque podem ocorrer efeitos adversos graves, como anafilaxia (30).

Num estudo avançado pela EMA, com cerca de 5000 indivíduos, ficou comprovado que este medicamento reduz em 77% o risco de infeção por COVID-19, cuja imunidade se mantém até 6 meses após administração (30).

Kineret[®] é um fármaco administrado, por via injetável, a indivíduos adultos portadores de artrite reumatoide e doentes COVID-19 (31). A substância ativa que compõe este medicamento é a anacinra, um imunossupressor, que minimiza a atividade do sistema imune. A dose aconselhada para a COVID-19 é 100 mg durante 10 dias, num local de injeção diferente de modo a não causar desconforto ao paciente (31). É importante utilizar a anacinra com precaução em doentes com a função hepática ou função renal comprometida, bem como pacientes com neutropenia (31).

Num estudo realizado, com 606 indivíduos hospitalizados com pneumonia moderada ou grave por COVID-19, concluiu-se que os seus sintomas melhoraram bastante após a toma deste fármaco e diminuiu o risco de agravamento da condição clínica do paciente (31). Além disso, aumentaram o número de doentes que recuperaram totalmente e houve diminuição do número de pacientes que piorou o seu estado clínico para insuficiência respiratória grave ou morte (31).

Os sintomas associados à toma deste medicamento são dores de cabeça, reações no local de injeção (por exemplo inflamação, vermelhidão e dor) e aumento dos níveis de colesterol (31).

Segundo a EMA, os benefícios da toma deste fármaco são superiores aos seus riscos, e por isso, foi permitida a autorização no mercado a 8 de março de 2002 e revista a 22 de dezembro de 2021 (31).

Outro fármaco autorizado a 28 de janeiro de 2021 e revisto a 18 de fevereiro de 2022, para a COVID-19, denomina-se *Paxlovid*®, um antiviral que diminui a capacidade de o vírus se multiplicar no organismo humano (32). É utilizado para o tratamento da COVID-19 em adultos que não precisam de oxigénio suplementar, contudo encontram-se em risco de agravamento do seu estado clínico (32).

Este fármaco é composto por PF-07321332¹ e ritonavir, em dois comprimidos diferentes. A dose aconselhada é de 2 comprimidos de PF-07321332 150 mg e 1 comprimido de ritonavir 100 mg, 2 vezes por dia, durante 5 dias (32). É importante que o início do tratamento com este medicamento seja feito o mais cedo possível, com vista a minimizar os efeitos colaterais causados pela COVID-19 (32).

Num estudo em que se analisou os efeitos deste medicamento em pacientes COVID-19, durante 28 dias, 0,8% dos mesmos diminuíram a taxa de hospitalização ou morte, em comparação com os indivíduos que receberam placebo, cujo resultado foi de 6,3% (32).

Os efeitos secundários mais frequentes são diarreia, dor de cabeça, perturbação do paladar e vómitos (32).

Paxlovid® demonstrou eficácia na diminuição do risco de hospitalização ou morte em pacientes COVID-19. O seu perfil de segurança foi agradável e os efeitos colaterais foram leves. Assim sendo, os seus benefícios sobrepuseram-se aos riscos (32).

Regkirona®, autorizado a 12 de novembro de 2021, cuja substância ativa é regdanvimab, é um fármaco utilizado para o tratamento da COVID-19, em adultos que apresentem maior risco de doença grave, desde que não seja necessária suplementação com oxigénio (33). A sua administração é feita por via injetável dentro de 7 dias, após a infeção pelo vírus (33).

Este medicamento liga-se diretamente à proteína spike, responsável pela ligação do vírus às células do corpo humano (33). Deste modo, irá impedir que ocorra a entrada do coronavírus nas células do organismo (33).

Num estudo com 1315 pacientes, *Regkirona*® causou menos hospitalizações ou menos oxigenoterapia (33). Em indivíduos com elevado risco de doença grave, 3,1% foram hospitalizados,

1 *PF-07321332 corresponde à substância com o nome químico: (1R,2S,5S)-N-((1S)-1-Ciano-2-((3S)-2-oxopirrolidina-3-il)etil)-3-((2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxamida

precisaram de oxigénio suplementar ou faleceram, o que em comparação com o placebo (11,1%), foi um resultado muito positivo (33). A nível de efeitos adversos, os mais frequentes são reações alérgicas e anafilaxia (33).

RoActemra® (tocilizumab) é administrado por via injetável, em caso de doença grave. Num estudo realizado em doentes COVID-19 grave, o tratamento com este medicamento reduz o risco de morte (34). De uma maneira geral, 3,1% dos pacientes faleceram após a sua toma, em contrapartida 35% dos indivíduos que tomaram placebo morreram. Por outro lado, 57% das pessoas tiveram alta hospitalar em comparação com 50% dos pacientes que receberam placebo (34).

Os efeitos colaterais são elevados níveis de transaminases no sangue, constipações e infeções no trato urinário (34).

Este fármaco demonstrou diminuir o risco de morte em doentes infetados com COVID-19, bem como o tempo de hospitalização de indivíduos portadores do mesmo vírus. A sua presença no mercado foi autorizada em 16 de janeiro de 2009 e revista a 10 de dezembro de 2021 (34).

A 12 de novembro de 2021, foi autorizado outro fármaco para a COVID-19, o *Ronapreve*® (35). Este medicamento é composto por casirivimab 600 mg e imdevimab 600 mg, podendo ser administrado a adultos e adolescentes, a partir dos 12 anos, desde que não precisem de oxigénio suplementar ou que o estado da doença não seja considerado grave (35). Além disso, também pode ser usado de forma preventiva em adolescentes a partir dos 12 anos. O modo de administração é por via injetável, dentro de 7 dias após o início dos sintomas do paciente (35).

Num estudo que envolveu doentes com COVID-19 que não precisavam de oxigénio suplementar, mas tinham elevado risco de agravamento da doença, este medicamento permitiu diminuir as hospitalizações ou mortes (0,9%), comparando com o grupo de placebo (3,4%) (35). Noutro estudo relacionado com a prevenção da mesma doença, foram analisados indivíduos que tiveram contacto próximo com um membro familiar infetado. Este fármaco demonstrou eficácia na prevenção das infeções e no desenvolvimento de sintomas após o contacto (1,5%) em comparação com o placebo (7,8%) (35).

Em relação aos efeitos adversos, os mais frequentes são reações alérgicas, principalmente no local de injeção (35).

Veklury® (remdesivir) é um medicamento antiviral utilizado para o tratamento da COVID-19, em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos, que apresentam pneumonia e suplementação com oxigénio. A sua comercialização foi autorizada a 3 de julho de 2020 e revista a 22 de dezembro de 2021 (36).

A terapêutica deve ser iniciada por via injetável, com 200 mg no primeiro dia, seguido de 100 mg uma vez por dia (36). Em adultos e adolescentes com pneumonia que precisam de oxigénio, o tratamento

tem duração entre 5 a 10 dias. Contudo, em indivíduos adultos que não dependam de oxigenoterapia, a terapia tem a duração de 3 dias (36).

Num estudo com 1063 pessoas hospitalizadas com COVID-19, remdesivir acelera o tempo de recuperação de alguns indivíduos, e por isso, diminuir o tempo de hospitalização (36). A taxa de mortalidade também diminuiu, pois em pacientes que adquiriram o fármaco a percentagem foi de 11,6% e nos que tomaram placebo foi de 15,4% (36).

Os efeitos secundários mais frequentes em indivíduos voluntários são alterações nos níveis de enzimas hepáticas no sangue, e em pacientes com COVID-19 são as náuseas (36).

Outro medicamento utilizado no tratamento da COVID-19, é o sotrovimab, cujo nome comercial é *Xevudy*®, utilizado em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos, que não necessitem de oxigenoterapia nem apresentem um estado clínico agravado (37). A via de administração é injetável e a dose recomendada é 500 mg dentro de 5 dias, após o início dos sintomas (37).

Num estudo com 1057 indivíduos com COVID-19, este medicamento causou menos hospitalizações ou mortes (37). Dos pacientes com risco elevado de agravamento da doença, apenas 1% reduziram o tempo de internamento, em comparação com 6% dos pacientes que tomaram o placebo (37).

A nível de efeitos adversos, os mais comuns são reações alérgicas no local de injeção (37).

Este medicamento recebeu autorização de introdução no mercado a 17 de dezembro de 2021 (37).

2.4.2. Prevenção

Para além das investigações em torno de um tratamento esta doença, também se verificaram ensaios clínicos centrados na produção de vacinas, com vista a aumentar a imunidade contra o COVID-19 (22).

Em contexto geral, o desenvolvimento de uma vacina demora uma média de 10 anos. Contudo, estamos numa corrida contra o tempo para tentar minimizar a propagação desta doença a nível mundial. Deste modo, várias equipas de cientistas e investigadores juntamente com várias farmacêuticas, estão em trabalho constante na busca da vacina ideal (22).

Neste momento existem quatro mecanismos de produção de vacinas:

- Vacinas de mRNA: utilizam mRNA geneticamente modificado com vista a produzir uma proteína que irá induzir uma resposta imunológica, de forma segura (38).

- Vacinas de vetor viral: usam vírus geneticamente alterado que não causam a doença diretamente. Fazem com que sejam produzidas proteínas do vírus, em segurança, de modo a desencadear uma resposta imune (38).
- Vacinas de vírus inativado: utilizam a forma inativa do vírus, com vista a não provocar doença, mas pretendem desenvolver uma resposta por parte do sistema imunológico (38).
- Vacinas de subunidades proteicas: usam-se fragmentos de proteínas semelhantes às do coronavírus para criar uma resposta imune (38).

Segundo o INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde), em maio de 2022, em Portugal existem cinco vacinas autorizadas pela EMA (Agência Europeia do Medicamento): Comirnaty (21/12/2020), Spikevax (06/01/2021), Vaxzeria (29/01/2021), COVID-19 Vaccine Janssen (11/03/2021) e Nuvaxovid (20/12/2021) (39).

As vacinas Comirnaty e Spikevax foram produzidas à base de ácidos nucleicos de mRNA, ou seja, contêm partes do vírus que causa a COVID-19 que ao serem colocadas em contacto com o nosso organismo, permitem que o mesmo produza uma proteína específica desse vírus (40). A partir desse momento, o sistema imunológico desenvolve um mecanismo de defesa ao corpo estranho para tentar combatê-lo (40).

Por outro lado, as vacinas Vaxzeria e Vaccine Janssen apresentam vetores virais, onde são utilizados vírus inofensivos que fornece informações do vírus causador da COVID-19. Posteriormente, o nosso organismo produz a proteína específica da doença e dá seguimento ao processo imunológico (40).

3. Hidroxicloroquina

3.1. Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19

Um estudo demonstrou que a cloroquina e a hidroxicloroquina inibem a acidificação de endossomas e lisossomas, o que impedia a fusão membranar. Individualmente, a cloroquina impede a entrada do vírus por glicosilação de ECA – 2 e de proteína S. Já a hidroxicloroquina, retarda a entrada e o desenvolvimento do vírus, o que lhe confere um caráter profilático (25).

De acordo com um outro estudo *in vitro*, estes fármacos possuem características antivirais, concluindo-se que atuam diretamente na entrada do vírus no organismo e, em estádios pós-entrada da infecção por SARS-CoV-2, devido aos efeitos do pH endossómico, atuam na glicosilação da ECA (26).

Do conhecimento destas propriedades, associado à necessidade de fármacos capazes de serem eficazes no tratamento da COVID-19, iniciou-se a utilização *off-label* da hidroxicloroquina para este contexto.

Denomina-se por utilização *off-label*, o uso de medicamentos em determinada indicação terapêutica para a qual não está aprovado na sua autorização de introdução de mercado. (41).

Quando surgiu a pandemia não existiam tratamentos para a COVID-19, por este motivo vários grupos de investigadores propuseram protocolos de tratamento para aliviar os sintomas causados por esta doença. Alguns dos fármacos investigados nesta fase inicial da pandemia foram lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina, remdesivir, tocilizumab, entre outros (42). Destes estudos, surgiu a possibilidade de a hidroxicloroquina ser um potencial alvo farmacológico para a COVID-19. Um dos grandes defensores da toma de hidroxicloroquina foi Donald Trump, ex-presidente dos Estados Unidos da América, uma vez que tornou público, a 5 de abril 2020, que tomava esse fármaco preventivamente e, por isso, autorizou a administração para a COVID-19. A sua convicção foi baseada num estudo de Gautret et al., com 20 indivíduos que foram tratados com hidroxicloroquina e que parecia indicar que a toma deste fármaco estava associado à redução/desaparecimento da carga viral em pacientes com COVID-19, observando que o efeito era ainda reforçado com a utilização concomitante com azitromicina (43). Contudo, mais tarde, a FDA revogou a decisão do presidente, justificando que os riscos associados à toma de hidroxicloroquina em doentes infetados com SARS-CoV-2 seriam muito maiores do que os seus benefícios e, por isso, seria prejudicial à saúde dos indivíduos com essas condições clínicas. Mais tarde também Jair Bolsonaro, atual presidente do Brasil, fez questão de anunciar que aprovava a toma de hidroxicloroquina para combater a COVID-19. Devido a estes factos, associados à cobertura dos média internacionais em abril de 2020, levou muitas pessoas a consumirem o medicamento sem indicação médica, levando ao aparecimento de reações adversas medicamentosas numa proporção maior do que aquando a sua toma na sua indicação terapêutica (44,45).

No decorrer da investigação inicial para a utilização destes fármacos foi possível concluir que a toma concomitante de hidroxiclороquina com azitromicina era uma terapêutica eficaz em doentes COVID-19 (25). Porém, as publicações mais atuais trazem algumas inseguranças relativamente à segurança e eficácia da cloroquina e hidroxiclороquina nestes pacientes, uma vez que alguns ensaios clínicos randomizados ainda não se encontram concluídos e, por isso, não se sabe a qualidade e conclusões desses mesmos estudos (25). Deste modo, não existindo conclusões específicas, convém ter em atenção as reações adversas que esta combinação terapêutica pode causar (25).

Assim sendo, a utilização de qualquer medicamento pode trazer benefícios e riscos, colocando a saúde do paciente em causa. No caso da hidroxiclороquina, existem estudos onde se concluiu que este fármaco utilizando concomitantemente com azitromicina, causou um risco aumentado do prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas letais, em doentes COVID-19 (2). A utilização destes medicamentos em *off-label* deve ser muito bem justificada e em casos graves e pontuais, de forma a que o risco não ultrapasse o benefício da utilização e a toxicidade e efeitos adversos associados aos mesmos sejam minimizados (26,46).

Numa primeira fase, utilizada em monoterapia, a hidroxiclороquina demonstrou ser eficiente contra a infeção por SARS-CoV-2, em comparação com a cloroquina (22), em doentes cujos os níveis de citocinas estavam aumentados e em que, após a toma o fármaco, esses níveis diminuíram (22). Apesar do elevado potencial da hidroxiclороquina para tratar a infeção, não existem evidências científicas suficientes que comprovem a sua eficácia em casos clínicos (22).

Outro estudo permitiu concluir que a hidroxiclороquina, utilizada em doentes COVID-19, foi o medicamento utilizado *off-label* que possui mais registos de reações adversas, comparativamente com outros fármacos utilizados para a mesma finalidade (20). Neste estudo em específico, as reações manifestam-se a nível psiquiátrico, como insónia, ansiedade e depressão (20).

No entanto, em junho de 2020, a OMS indicou a descontinuação de todos os ensaios com este fármaco para COVID-19, uma vez que os indivíduos hospitalizados não apresentavam diminuição da mortalidade após a sua toma (47). Tal decisão foi tomada aquando a OMS concluiu, através da avaliação de ensaios clínicos, nomeadamente ensaio Solidarity, ensaio Recovery e uma revisão de Cochrane, que a hidroxiclороquina não diminuía o número de mortes em pacientes infetados com SARS-CoV-2 e hospitalizados (48). Contudo, a OMS não excluiu a investigação em estudos cujo objetivo fosse profilaxia ou pré/pós exposição em indivíduos expostos ao vírus (48).

Na figura 5 encontra-se a distribuição da utilização da hidroxiclороquina pelo mundo, da qual podemos concluir que a hidroxiclորquina continua a ser amplamente utilizada.

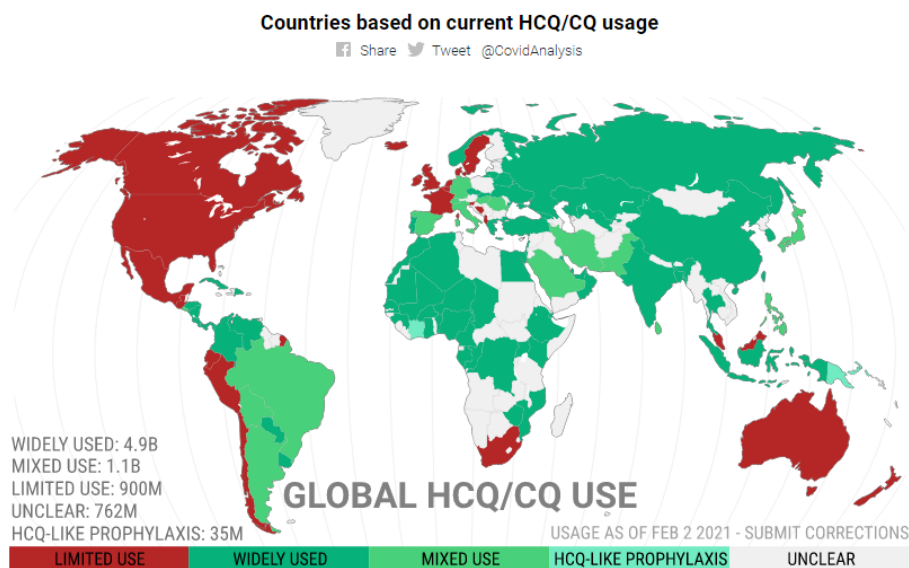


Figura 5 – Países que atualmente utilizam a hidroxiclороquina. Adaptado de:
<https://c19hcq.com/countries.html> (49)

Em maio de 2022, existiam 798 ensaios clínicos registrados com hidroxiclороquina para COVID-19, mais de 100 ainda estão a recrutar pacientes para utilização em combinação com outros fármacos dos que refere (44,45).

3.2. Utilização e risco associado à utilização da Hidroxiclороquina

É importante notificar todos os efeitos secundários associados à toma de um medicamento, pois permite ajudar os profissionais de saúde a compreender a forma como os fármacos atuam no organismo, complementando o conhecimento adquirido nos ensaios clínicos (50).

As notificações de suspeitas de efeitos adversos devem ser o mais simples e claro possível, incluindo algumas informações relevantes como a descrição dos efeitos, nome do fármaco, dose e duração do tratamento, toma concomitante, entre outras (50).

Num estudo com 609 pacientes infetados com SARS-CoV-2, 294 indivíduos receberam hidroxiclороquina e os restantes 315 foram administrados com o placebo (51). Os efeitos adversos relatados ao longo do estudo foram efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, distensão e desconforto abdominal e redução do apetite); efeitos dermatológicos (erupções cutâneas e rubor); efeitos cardíacos (bradicardia sinusal, hipertensão e hipotensão) e efeitos no Sistema Nervoso Central (visão turva, sonolência e dores de cabeça) (51).

Noutro estudo realizado com 2948 doentes COVID-19 hospitalizados, cujo objetivo era avaliar a importância da terapêutica com hidroxicloroquina isolada e em combinação com azitromicina (52). Conclui-se que estas alternativas terapêuticas melhoraram a sobrevivência dos pacientes deste estudo, onde apenas 18,1% da amostra da população faleceu, em comparação com os grupos de indivíduos que apenas tomaram azitromicina ou não tomaram nenhum fármaco (52). A presença de mortalidade deveu-se a insuficiência respiratória (88%), paragem cardíaca relacionada com o intervalo QT (4%) e outro género de paragens cardiorrespiratórias e falência de diversos órgãos (8%) (52).

Um outro estudo com 4361 indivíduos, cerca de 3180 receberam combinação de hidroxicloroquina e azitromicina e 1181 receberam apenas hidroxicloroquina (7). A escolha da terapêutica para cada paciente decorreu de uma avaliação realizada pelos profissionais de saúde, de acordo com o quadro clínico de cada um (7). O objetivo deste estudo passa pela avaliação do prolongamento do intervalo QT, percebendo se este parâmetro está sob risco elevado após a toma destes fármacos concomitantemente. Foi possível concluir que a utilização de hidroxicloroquina com azitromicina causou um aumento do intervalo QT, em comparação com a monoterapia de hidroxicloroquina ou cloroquina (7). Alguns dos pacientes receberam amiodarona, para além da combinação terapêutica mencionada anteriormente. Este facto é relevante pois permitiu prolongar o aumento do intervalo QT. Além deste efeito secundário da toma destes fármacos, também foi possível acompanhar as arritmias ventriculares que podem ter sido intensificadas ou não, pela toma dos mesmos (7).

Num estudo que englobou a administração de vários medicamentos, nomeadamente hidroxicloroquina, lopinavir, remdesivir e interferão 1, tentou-se avaliar a sua influência na mortalidade em indivíduos infetados com SARS-CoV-2 (53). A amostra deste estudo foi 11330 indivíduos, dos quais 2750 receberam remdesivir, 1411 receberam lopinavir, 2063 interferão 1, 954 receberam hidroxicloroquina e 4088 consumiram placebo. De uma maneira geral, os pacientes foram divididos em grupos, os que consumiram determinado medicamento e os que consumiram o placebo. Em cada um dos grupos que correspondia a um fármaco, existiram mais mortes em indivíduos que consumiram o medicamento do que os que receberam o placebo (53). Deste modo, pode concluir-se que nenhum dos fármacos mencionados anteriormente reduziu significativamente a morte em doentes COVID-19 nem interferiu com a ventilação ou duração da hospitalização (53).

Por fim, um estudo com 726 indivíduos, dos quais 268 receberam lopinavir/ritonavir, 52 receberam hidroxicloroquina, 29 receberam a combinação de ambos e 377 recebem placebo. Nos pacientes cujo quadro clínico era mais complexo, não se verificou melhorias com a toma dos medicamentos. Pelo contrário, a administração destes fármacos demonstrou elevada probabilidade de ser prejudicial (54).

A utilização concomitante de lopinavir/ritonavir com a hidroxicloroquina apresentou interações medicamentosas, incluindo efeitos no prolongamento do intervalo QT e nas arritmias cardíacas. A hidroxicloroquina pode piorar as lesões agudas de órgãos em pacientes críticos com COVID-19, devido à

inibição de autofagia (54). Além disso, o ritonavir pode potenciar os níveis de hidroxicloroquina no sangue, e por isso, os efeitos adversos podem ser intensificados. Neste estudo, não existiram muitos relatos de arritmias ventriculares ou mortes súbitas, mas concluiu-se que a amostra pode não ser significativa nestes parâmetros, devido ao baixo número de eventos (54).

De uma forma geral, este tratamento combinado não melhorou o estado clínico dos pacientes, devido aos eventos mencionados anteriormente (54).

4. Objetivos gerais e secundários da dissertação

O objetivo principal desta dissertação é conhecer os efeitos adversos da hidroxicloroquina em doentes COVID-19. Contudo, ao longo do desenvolvimento do estudo, surgiram outros objetivos secundários tais como esclarecer a farmacocinética e farmacodinâmica da hidroxicloroquina; compreender o mecanismo de ação imunomoduladora da hidroxicloroquina no tratamento de SARS-CoV-2; descrever os efeitos adversos da hidroxicloroquina em doentes COVID-19 em monoterapia e politerapia; comparar o padrão de reações adversas associadas ao medicamento mencionado anteriormente, antes e durante a pandemia e, por fim, caracterizar os riscos associados à toma de hidroxicloroquina.

II. Materiais e Métodos

Este Trabalho de Projeto Original é um estudo observacional, retrospectivo e descritivo, com vista a conhecer os efeitos adversos da hidroxicloroquina em doentes COVID-19 ao longo do tempo, através da recolha de dados do passado.

Ao longo deste capítulo será descrita a metodologia utilizada, incluindo a seleção e recolha dos dados e avaliação dos mesmos.

1. Pesquisa bibliográfica

A pesquisa de artigos científicos foi realizada nas bases de dados PubMed® (Medline) e Google Scholar®. Os estudos foram selecionados tendo em conta os critérios de inclusão e de exclusão definidos previamente e que são apresentados na Tabela 1. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram “hidroxicloroquina”, “efeitos adversos”, “COVID-19”, “toxicidade” e foram selecionados artigos em Português e Inglês.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
- Artigos publicados a partir do ano 2016, inclusive; - Artigos que contenham as palavras-chave escolhidas; - Artigos em Português e Inglês.	- Artigos cuja leitura e análise dos títulos e resumos não revelaram interesse para o tema; - Artigos publicados antes do ano 2015, inclusive; - Artigos que não apresentassem as palavras-chave mencionadas.

Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão

2. Seleção da amostra e procedimentos de amostragem dos dados

Os dados das reações adversas foram recolhidos da Base de dados Europeia de Notificações de Reações Adversas Medicamentosas suspeitas (“Eudravigilance”), onde foram selecionadas todas as suspeitas

de reações adversas desde janeiro de 2017 até dezembro de 2021, de forma a obtermos um período de latência (2017-2019) com vista à comparação dos resultados com o período COVID (2020-2021) (55).

3. Instrumentos de colheita de dados e/ou avaliação

A recolha dos dados foi feita através das tabelas fornecidas em formato Excel. Os dados das reações adversas foram analisados através de estatística descritiva para fornecer uma visão geral das suspeitas de reações adversas notificados para a hidroxicloroquina. Os dados foram condensados em diferentes variáveis como nº de casos, utilização *off-label* e nº de mortes. Em situações de uso *off-label*, também foram descritas as situações de hospitalização pelo uso da hidroxicloroquina, prolongamento da estadia hospitalar, risco de vida, outras doenças clinicamente importantes, descontinuação da utilização de hidroxicloroquina e morte do paciente. A análise de dados foi realizada no software R Studio® (versão 1.3).

Foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson (χ^2) para detetar as diferenças significativas entre variáveis. O nível de significância do teste χ^2 bilateral corresponde a $p < 0,05$. Este teste tem como base a distribuição discreta em vez da distribuição normal, pelo que os resultados apresentados serão estatisticamente válidos, sendo usados como provas científicas, quando se verificou que as frequências esperadas eram maiores do que 5. Caso as contagens fossem inferiores a 5, os resultados apresentados no teste Qui-quadrado não são estatisticamente válidos e por isso utilizou-se o teste t.

4. Descrição das análises realizadas

Através da obtenção dos parâmetros relativos à estatística descritiva, foi possível a análise das características globais da amostra em estudo, para que desta forma possamos interpretar os resultados obtidos. De seguida são apresentados os resultados referentes à estatística descritiva, através da apresentação de gráficos e tabelas de frequência relativas para as variáveis em estudo.

III. Resultados

Os dados selecionados para o estudo permitem uma melhor perceção das notificações de reações adversas relacionadas com a Hidroxicloroquina. Assim sendo, serão apresentados gráficos e tabelas que mostram a evolução de alguns parâmetros analisados.

1. Fonte de notificação

No Gráfico 1 pode observar-se a qualificação da fonte de notificação. Esta avaliação serve para compreender qual a maior fonte de notificações de reação adversa ao medicamento (RAM), neste caso, à hidroxicloroquina. Assim sendo, numa fase de pré COVID, os profissionais de saúde foram quem mais notificou, com 89% (n=267) e os não profissionais de saúde com 11% (n=32).

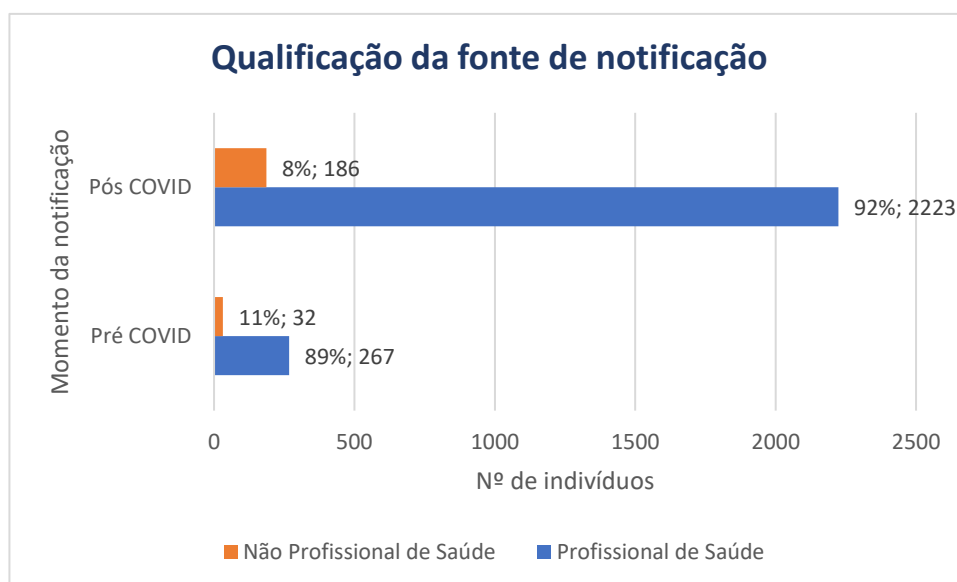


Gráfico 1 – Notificações de RAM estratificadas por Qualificação da fonte de notificação

Após o início da pandemia, manteve-se o padrão, com os profissionais de saúde a notificarem 92% das RAM, o que corresponde a um total de 2223 notificações neste período. Estes dados correspondem a uma diminuição do grupo “Não Profissional de Saúde”, de 11% para 8% comparando os momentos de notificação. Tal se deve ao facto de a amostra ter aumentado bastante. De uma maneira geral, os profissionais de saúde são quem regista mais notificações de efeitos adversos ao medicamento em causa.

Com a utilização do teste Qui-Quadrado para a comparação de profissionais e não-profissionais, obteve-se o seguinte *p-value* de 0,074, o que significa que não existem diferenças significativas entre os grupos.

2. Sexo

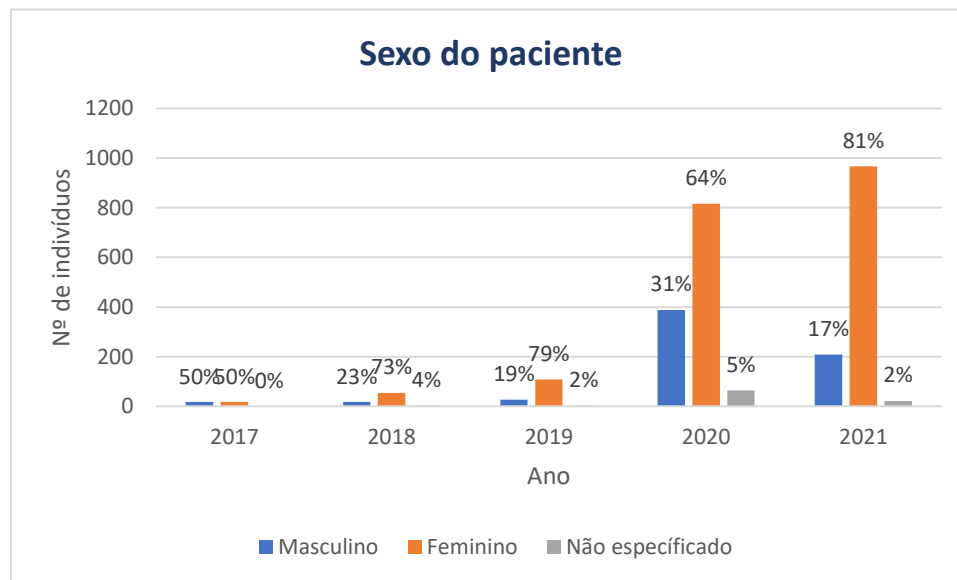


Gráfico 2 – Notificações de RAM estratificadas por Ano e por Sexo do paciente

O gráfico 2 demonstra a evolução das notificações estratificadas por ano e por sexo. Nos primeiros anos houve um aumento ligeiro do número de pacientes notificados, em que o sexo feminino apresenta sempre maior número de pacientes notificados em relação a este medicamento. Em 2017, o sexo masculino representou 50% da amostra (n=17), bem como o sexo feminino. Em 2018, o sexo feminino representou 73% (n=54) da amostra e em 2019 79% (n=108), continuando a ser o sexo onde existiram mais notificações de reações adversas.

Após o ano de 2020, observa-se claramente um aumento das notificações, com o sexo feminino a manter uma percentagem maior de notificações. Em 2020, o sexo masculino obteve 31% (n=388) e o sexo feminino 64% (n=816). No último ano analisado (2021), o sexo masculino representou 17% (n=209) e o sexo feminino 81% (n=967). Ao longo dos anos, uma pequena percentagem de pacientes (0-5%) não apresentou o sexo especificado nos dados, pelo que foram classificados como "Não especificado".

Aplicando o teste Qui-Quadrado, para comparar o sexo feminino e masculino, obteve-se o seguinte resultado de *p-value* 0,299, ou seja, não existem diferenças estatisticamente significativas entre grupos.

Ano	2017	2018	2019	2020	2021
0-1 Mês	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=1)
2 Meses–2 Anos	0% (n=0)	1% (n=1)	1% (n=2)	0% (n=1)	0% (n=1)
3-11 Anos	6% (n=2)	5% (n=4)	1% (n=1)	1% (n=16)	2% (n=26)
12-17 Anos	0% (n=0)	4% (n=3)	3% (n=4)	2%(n=24)	1% (n=10)
18-64 Anos	47% (n=16)	64% (n=47)	42% (n=58)	49% (n=623)	53% (n=633)
65-85 Anos	21% (n=7)	8% (n=6)	17% (n=24)	22% (n=273)	17% (n=203)
Mais de 85 Anos	0% (n=0)	0% (n=0)	1% (n=1)	1% (n=18)	2% (n=24)
Não especificado	26% (n=9)	18% (n=13)	35% (n=48)	25% (n=313)	25% (n=300)
TOTAL	100%(n=34)	100%(n=74)	100%(n=137)	100%(n=1268)	100%(n=1198)

Tabela 2 - Notificações de RAM estratificadas pela faixa etária do paciente

A tabela 2 demonstra as faixas etárias dos pacientes notificados ao longo dos anos. Assim sendo, verifica-se claramente que a faixa etária dos 18-64 anos é a que apresenta maior número de pacientes notificados, chegando a representar 53% no ano de 2021. Logo a seguir, a faixa etária dos 65-85 anos representa 17% do total de notificações. Em qualquer um dos anos, as crianças não apresentam grande número indivíduos notificados, com total de 3%, bem como os pacientes que se inserem na faixa dos mais de 85 anos (2%).

Através da utilização do teste Qui-Quadrado foi avaliada a probabilidade entre os diferentes grupos sejam eles crianças, adultos e idosos. Fazendo a comparação entre todos os grupos, o *p-valeu* foi de 0,001, por isso pode concluir-se que também existem diferenças significativas.

3. Evolução anual

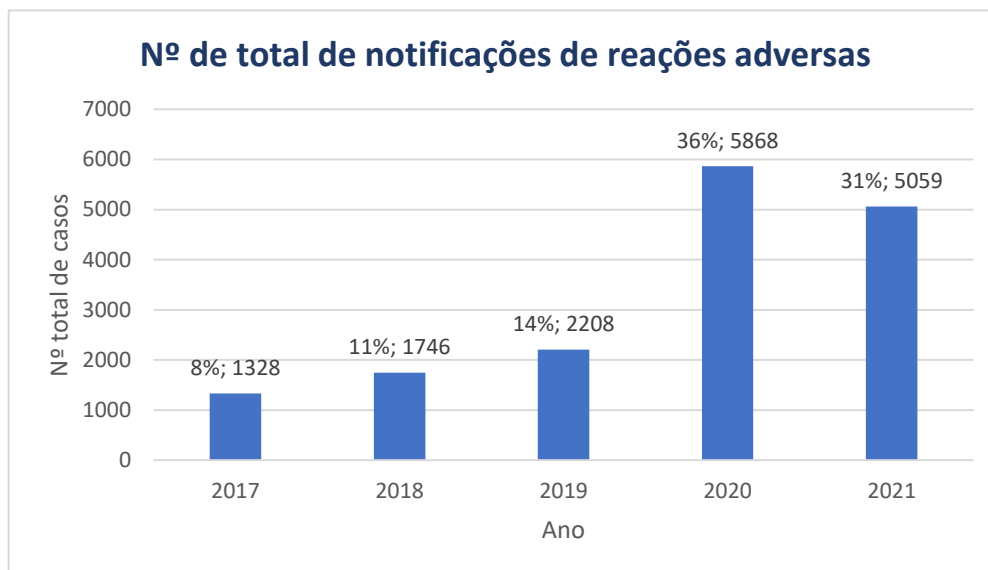


Gráfico 3 - Notificações de RAM estratificadas por ano

O gráfico 3 representa a variação de notificações ao longo do tempo nos 5 anos em análise. Pode observar-se que, antes da pandemia, apesar das oscilações mensais, houve um aumento constante no nº de notificações de RAM à hidroxiclороquina, sendo que entre 2017 e 2018 se observa um aumento de 31% do total de suspeitas de RAM notificadas, de 2018 para 2019 se observa um aumento de 27%, de 2019 para 2020 se observa um aumento de 166% e de 2020 para 2021 observa-se uma diminuição de 14%

Tal se deve ao facto da utilização *off-label* do fármaco em questão. Todavia, no ano seguinte, houve uma ligeira descida no número casos, ainda que não seja muito acentuada (5%).

É importante ainda acrescentar que o aumento de RAM antes e após a pandemia foi de 310%.

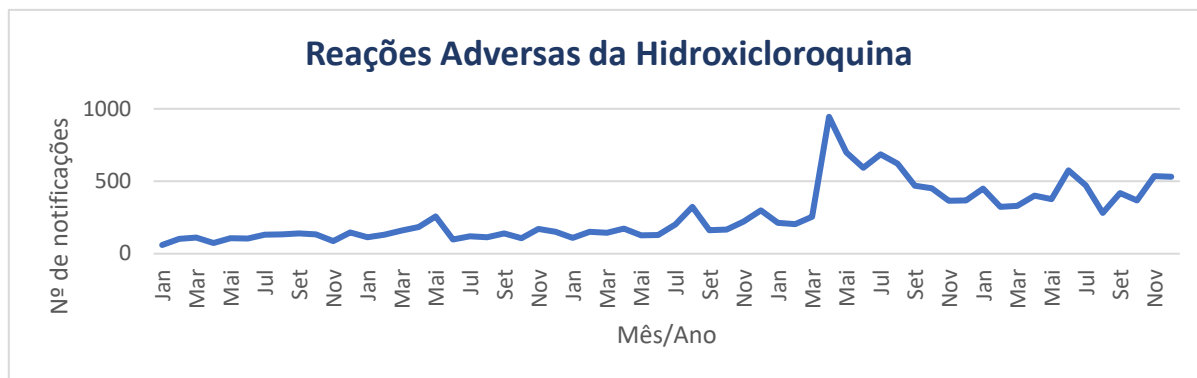


Gráfico 4 - Notificações de RAM estratificadas por reações adversas da hidroxicloroquina por Mês e por Ano

No gráfico 4, de 2017 para 2018 aumentou 31%, de 2018 para 2019 aumentou 30% e de 2017 para 2019 aumentou 66%

O ano de 2020, é onde existiram mais notificações relativamente à hidroxicloroquina, apresentando 36% do número total de notificações no período em análise. É importante realçar que entre março e abril desse ano houve um aumento em grande escala do consumo de hidroxicloroquina e, por isso, o número de reações adversas também aumentou bastante.

Já em 2021, houve claramente uma diminuição no número de eventos adversos. Todavia houve um aumento dessas reações tanto em junho e novembro, de acordo com os picos de transmissão e, consequentemente, número de infetados.

De uma forma geral, verificou-se que 2020 foi o ano em que existiram mais notificações de reações adversas da hidroxicloroquina.

4. Utilização *off-label*

<i>Uso off-label da Hidroxicloroquina</i>	2017 (n=45)		2018 (n=96)		2019 (n=216)		2020 (16/03) (n=86)	
	S	I	S	I	S	I	S	I
Artrite Reumatoide	21% (n=9)	50% (n=1)	20% (n=19)	0% (n=0)	42% (n=90)	0% (n=0)	61% (n=52)	100% (n=1)
Lúpus Sistémico Eritematoso	30% (n=13)	0% (n=0)	23% (n=22)	0% (n=0)	6%(n=13)	0% (n=0)	1% (n=1)	0% (n=0)
Outra indicação	40% (n=17)	50% (n=1)	51% (n=48)	100% (n=1)	35% (n=76)	100% (n=1)	14% (n=12)	0% (n=0)
Indicação médica desconhecida	9% (n=4)	0% (n=0)	6% (n=6)	0% (n=0)	17%(n=6)	0% (n=0)	24% (n=20)	0% (n=0)
TOTAL	43	2	95	1	215	1	85	1

Tabela 3 - Notificações de RAM estratificadas pela utilização off-label da hidroxicloroquina por patologia antes da COVID-19 (S: suspeita; I: interação)

Nos primeiros anos deste estudo, na tabela 3, verifica-se que a hidroxicloroquina foi administrada *off-label* maioritariamente em doenças do sistema imunológico, como é o exemplo da artrite reumatoide e o lúpus sistémico eritematoso. Por este motivo, as suspeitas e interações deste medicamento apresentam-se, na sua maioria, nestas patologias.

<i>Uso off-label da Hidroxicloroquina</i>	2020 (n=1773)		2021 (n=1848)	
	S	I	S	I
Artrite Reumatoide	34% (n=586)	4% (n=2)	48% (n=855)	10% (n=5)
Lúpus Sistémico Eritematoso	3% (n=53)	0% (n=0)	2% (n=35)	0% (n=0)
Tratamento da COVID-19	26% (n=452)	78% (n=36)	8% (n=151)	55% (n=27)
Pneumonia por COVID-19	0% (n=2)	0% (n=0)	3% (n=49)	10% (n=5)
Outra indicação	16% (n=284)	13% (n=6)	13% (n=241)	20% (n=10)
Indicação médica desconhecida	20% (n=350)	4% (n=2)	26% (n=468)	4% (n=2)
TOTAL	1729	44	1799	49

Tabela 4 - Notificações de RAM estratificadas pela utilização off-label da hidroxicloroquina por patologia durante a COVID-19 (S: suspeita; I: interação)

Através dos dados recolhidos na tabela 4, conclui-se que o número de suspeitas e interações aumentou bastante, em qualquer patologia presente na tabela. A artrite reumatoide e o lúpus sistémico eritematoso apresentaram maiores suspeitas em 2020 (34% e 3%, respetivamente) e 2021 (48% e 2%, respetivamente), do que nos anos anteriores. Com o aumento do consumo de hidroxicloroquina, verifica-se que a mesma apresenta mais suspeitas tanto no tratamento da COVID-19 (2020: 26%; 2021: 8%) como na sua utilização para com indicação na pneumonia causada por COVID-19 (2020: 0%; 2021: 3%).

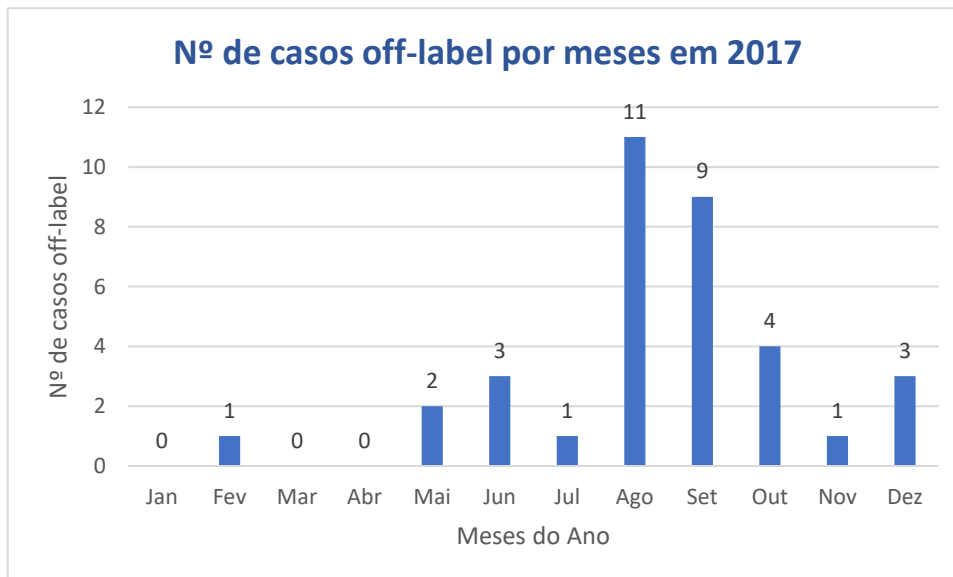


Gráfico 5 - Notificações de RAM estratificadas por casos off-label por mês. Ano 2017

Em 2017, a utilização de hidroxicloroquina *off-label* não apresentou valores significativos, pois o número de casos era muito reduzido.

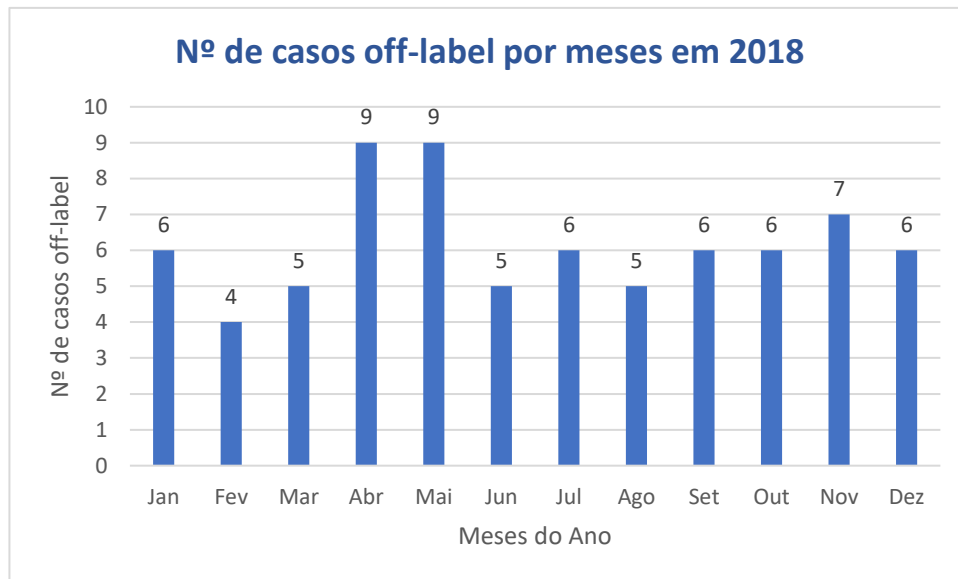


Gráfico 6 - Notificações de RAM estratificadas por casos off-label por mês. Ano 2018

Já em 2018, por observação do gráfico 6, depreende-se que o número de casos *off-label* foi quase constante, apresentando apenas dois meses em que se verificou um pequeno aumento na utilização *off-label* da hidroxicloroquina.

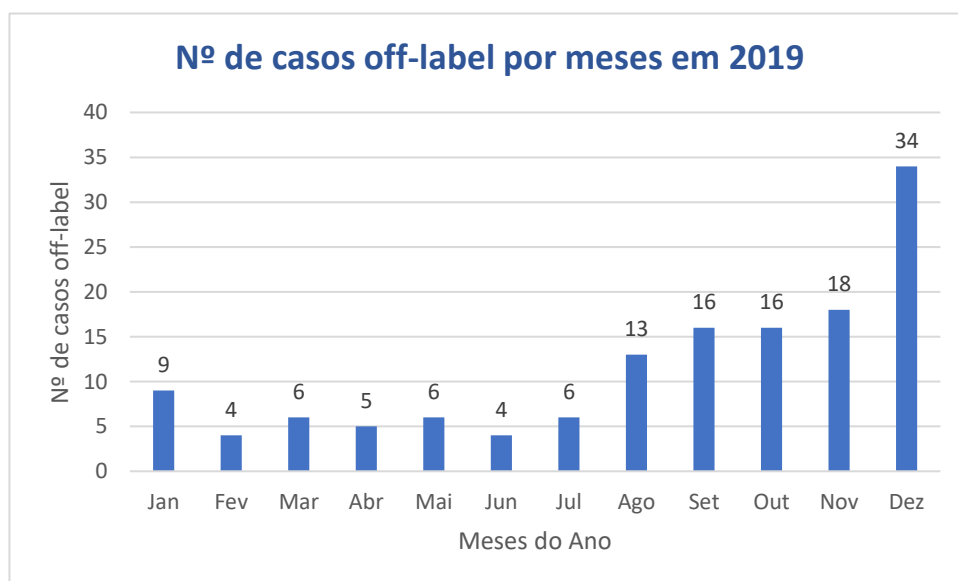


Gráfico 7 - Notificações de RAM estratificadas por casos off-label por mês. Ano 2019

Em 2019, através do gráfico 7, foi perceptível um aumento do número de casos *off-label*, havendo uma ligeira tendência para aumento, sendo visível já no gráfico 4. Por este motivo, a partir de agosto verifica-se maior utilização da hidroxicloroquina para uma indicação terapêutica que não consta no seu RCM (Resumo das Características do Medicamento).

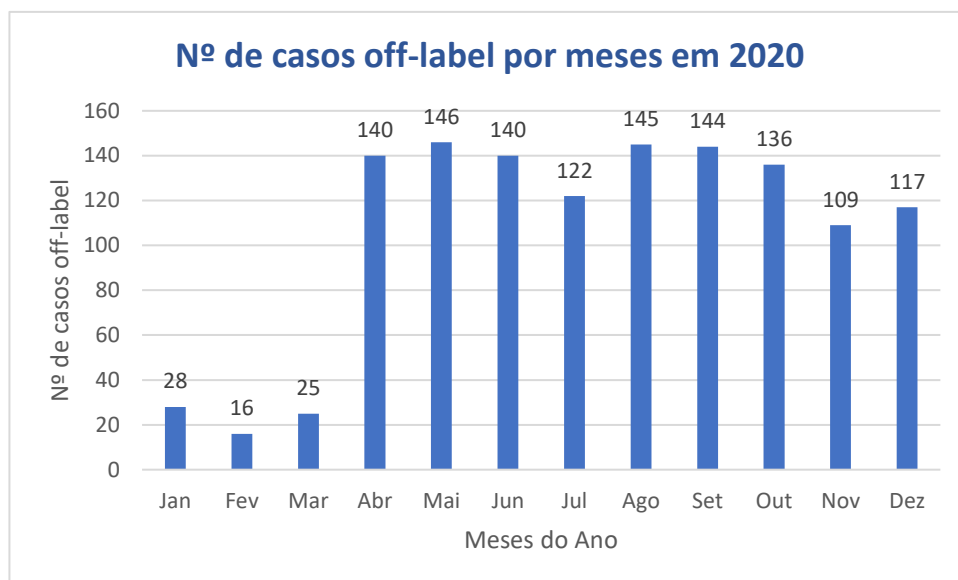


Gráfico 8 - Notificações de RAM estratificadas por casos off-label por mês. Ano2020

No ano de 2020, com a observação do gráfico 8, verificou-se uma administração *off-label* aumentada da hidroxicloroquina relacionada com a sua utilização em contexto pandémico. Especialmente a partir de abril desse ano, os resultados da utilização *off-label* da hidroxicloroquina aumentaram bastante e permaneceu quase contante até ao final desse mesmo ano.

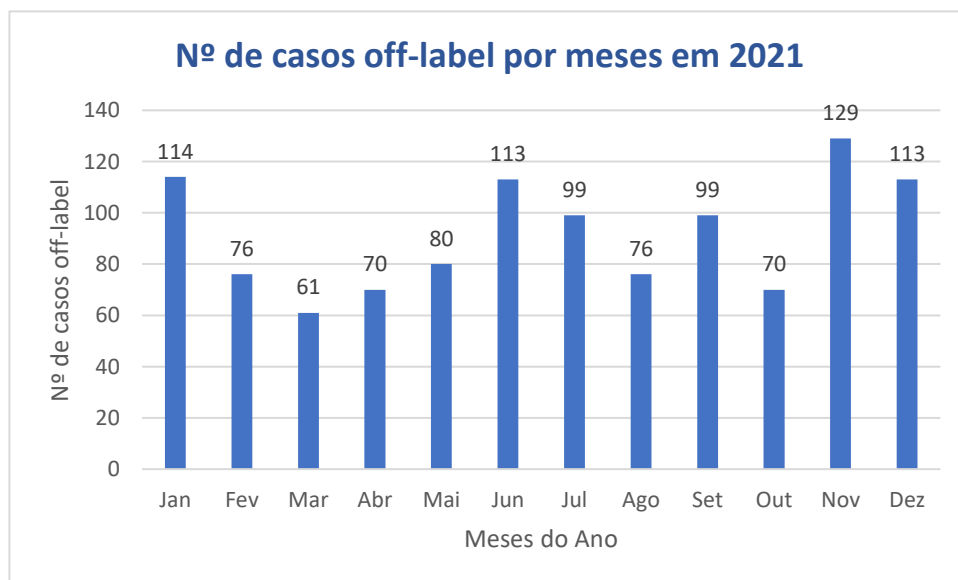


Gráfico 9 - Notificações de RAM estratificadas por casos off-label por mês. Ano2021

Em 2021 conclui-se, através do gráfico 9, que existe uma diminuição evidente na administração *off-label* da hidroxicloroquina. Alguns meses, como janeiro, junho, novembro e dezembro, o nº de casos *off-label* foi maior do que nos restantes meses do ano.

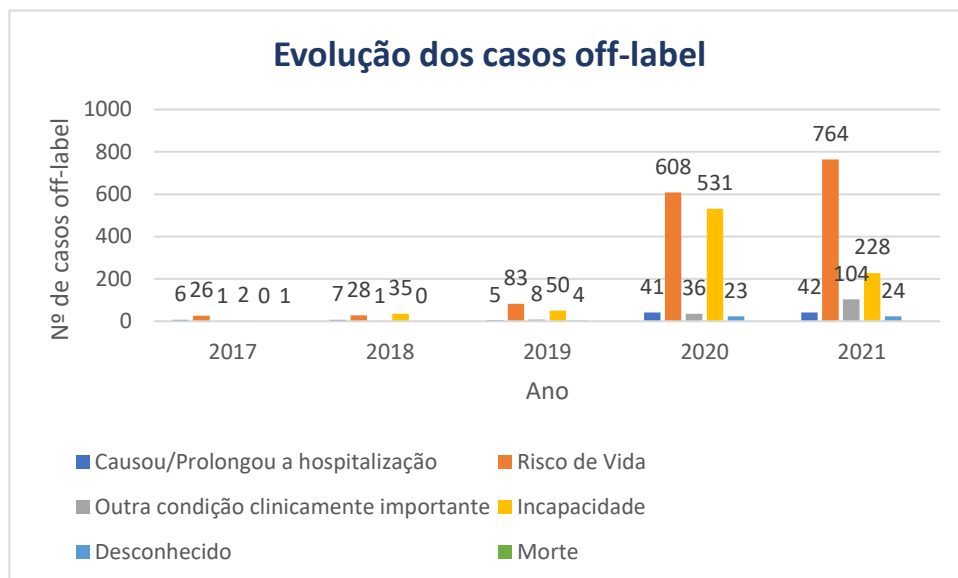


Gráfico 10 - Notificações de RAM estratificadas por evolução dos casos off-label por Ano

O Gráfico 10 espelha as suspeitas consideradas graves dos casos *off-label* após a administração de hidroxicloroquina nessa condição. Deste modo pode observar-se que o risco de vida foi a suspeita considerada grave mais recorrente ao longo deste estudo. Também é de realçar que o número de casos por hospitalização ou prolongamento da mesma, aumentou um pouco em comparação com os restantes parâmetros.

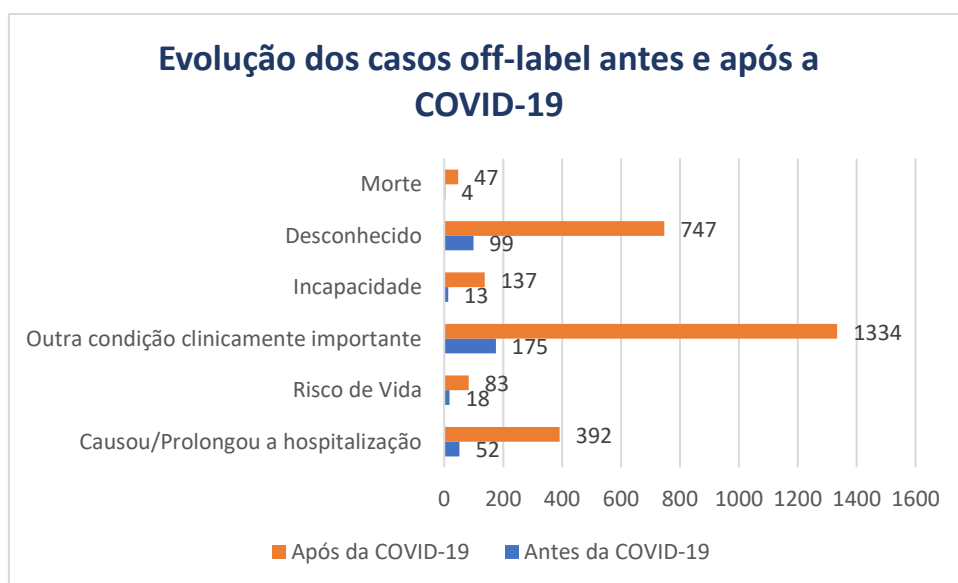


Gráfico 11 - Notificações de RAM estratificadas por evolução dos casos off-label antes e após a COVID-19

Analisando o gráfico 11, conclui-se que após a pandemia qualquer um dos critérios evoluiu bastante. É importante destacar que o facto de os indivíduos apresentarem outras condições clinicamente importantes

foi uma notificação com grande expansão. De uma maneira geral, também a hospitalização ou o seu prolongamento, tiveram um aumento no número de notificações. Conclui-se ainda que antes da COVID-19 existiam 361 casos em resolução de utilização *off-label* e, no período pós-pandemia o número total de casos *off-label* em resolução foi 2740.

	2017	2018	2019	2020 a)	2020 b)	2021
Off label use (Não recuperado/Não resolvido)	1	1	23	11	137	330
Off label use (Recuperado/Resolvido)	3	6	11	2	88	39
Off label use (Recuperado/Resolvido com sequelas)	0	0	0	0	1	0
Off label use (A recuperar/A resolver)	0	0	1	0	63	18
Off label use (Fatal)	0	0	2	0	13	14
Desconhecido	31	67	100	40	896	699
TOTAL	35	74	137	53	1198	1206

Tabela 5 - Notificações de RAM estratificadas por resolução dos casos *off-label* ao longo dos anos

Na presente tabela pode observar-se a resolução dos casos *off-label*, ao longo dos anos. A resolução destes casos é relativa à data de notificação, apresentando uma evolução positiva ou negativa, podendo esse desfecho ser fatal. Deste modo, é possível verificar que, houve um enorme crescimento no número de indivíduos que tomaram hidroxycloquina em *off-label*. É importante realçar que, em qualquer um dos anos, os casos em que a resolução foi desconhecida apresentam os maiores números.

	<i>Antes da COVID-19</i>	<i>Depois da COVID-19</i>
Off label use (Não recuperado/Não resolvido)	36	467
Off label use (Recuperado/Resolvido)	22	127
Off label use (Recuperado/Resolvido com sequelas)	0	1
Off label use (A recuperar/A resolver)	1	81
Off label use (Fatal)	2	27
Desconhecido	238	1595
<i>Total</i>	299	2404

Tabela 6 - Notificações de RAM estratificadas por resolução dos casos off-label antes e pós COVID-19

A tabela 6 demonstra a resolução dos casos *off-label* antes e após a pandemia. Antes da pandemia, a utilização *off-label* da hidroxicloroquina não apresentava dados bastante evidenciados. Contudo, é importante realçar o facto de a resolução desconhecida apresenta maiores números. Após a pandemia, os casos dispararam e apenas existiu um caso em que a sua recuperação incluiu o aparecimento de sequelas, porém não é um dado muito relevante pois de uma maneira geral, depreende-se que a hidroxicloroquina não causa sequelas depois de utilizada *off-label*. Conclui-se ainda que, após o início da pandemia, os casos aumentaram devido ao aumento abrupto do consumo de hidroxicloroquina.

5. Medicamentos avaliados no estudo num período pós-pandemia

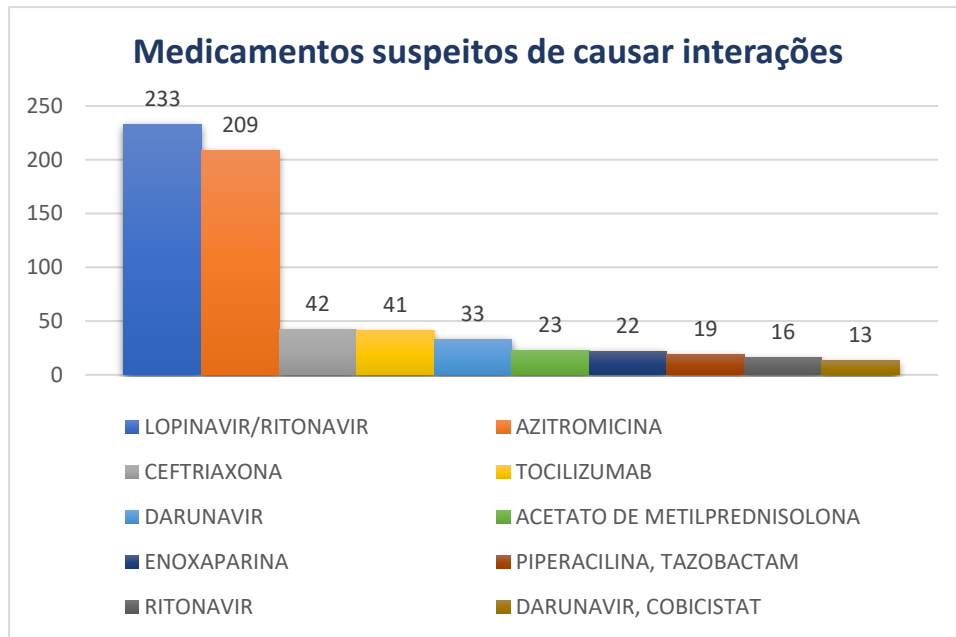


Gráfico 12 – Top 10 de medicamentos suspeitos de causar RAM através da interação com a Hidroxicloroquina

Através deste gráfico é possível observar os 10 medicamentos mais comuns suspeitos de, em uso concomitante com a hidroxicloroquina, poderem ter causado uma RAM. A maioria destes fármacos são antirretrovirais, como o exemplo do Lopinavir/Ritonavir e o Darunavir, e alguns antibióticos, como a Ceftriaxona e a Azitromicina. Todas as outras classes de fármacos que foram utilizadas apresentam uma porção mais pequena comparando com os mencionados anteriormente.

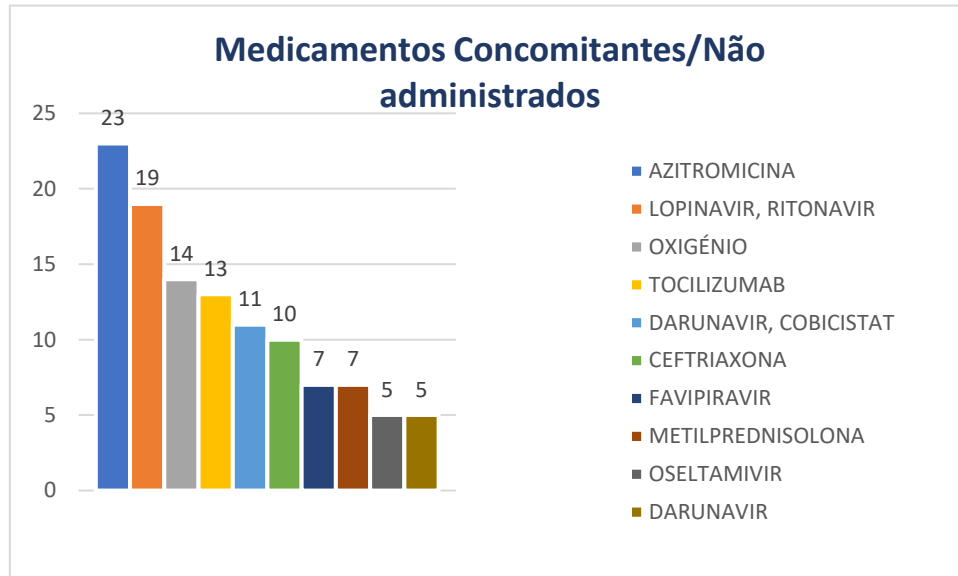


Gráfico 13 - Top 10 de medicamentos administrados concomitantemente quando a Hidroxicloroquina é considerada o medicamento responsável pela RAM

O gráfico 13 demonstra os 10 fármacos concomitantes administrados na COVID-19, ao longo da pandemia. As classes farmacológicas mais utilizadas continuam a ser os antirretrovirais (n=40) e também os antibióticos (n=33). Sendo que a azitromicina e a combinação lopinavir + ritonavir, os medicamentos que mais foram associados à toma de hidroxicloroquina.

6. Mortes avaliadas no estudo no período pré e pós-pandemia

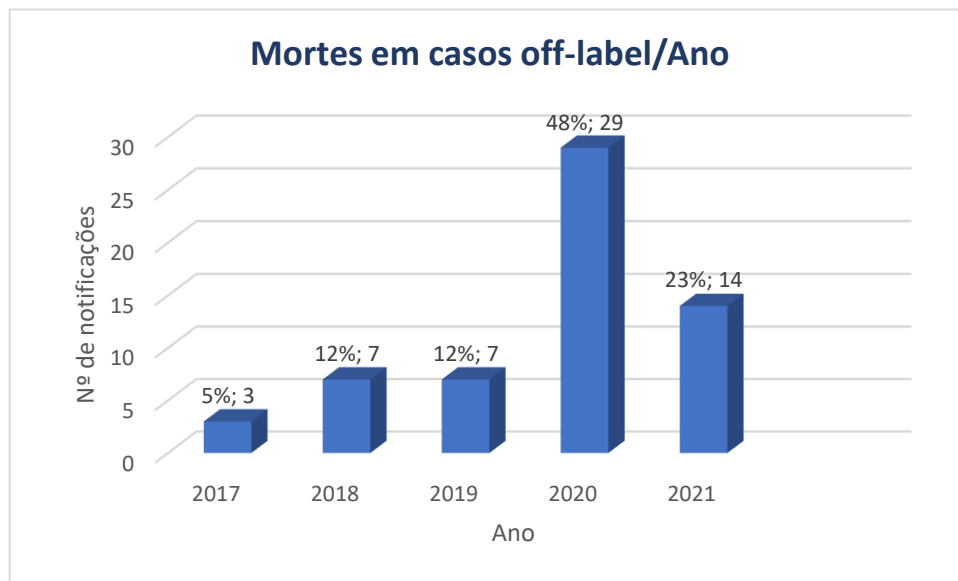


Gráfico 14 - Notificações de RAM estratificadas por mortes associadas à toma de Hidroxicloroquina

No gráfico 14, verificam-se o nº total de mortes que aconteceram nos pacientes em que foi administrada a hidroxicloroquina. Assim sendo, observaram-se poucas notificações deste género nos primeiros anos deste estudo. Porém, com a pandemia COVID-19, houve um aumento das mortes notificadas, desde 17 de março de 2020 até ao final desse mesmo ano. Em 2021, nº de notificações diminuiu para metade comparativamente ao ano anterior, mas manteve-se a níveis superiores aos pré-pandemia. Além disso, a percentagem de mortes aumentadas durante a pandemia foi de 75%.



Gráfico 15 - Notificações de RAM estratificadas por mortes em casos off-label por ano

O gráfico 15 espelha o nº total de mortes aquando da toma de hidroxicloroquina numa indicação terapêutica *off-label*. Em consequência deste feito, verificou-se que entre os anos 2017-2019, o nº destas notificações eram baixas. Contudo, a partir de 2020, houve um aumento bastante evidente do nº de mortes por utilização *off-label* deste medicamento. Tal se verificou devido ao consumo em massa deste fármaco para a COVID-19. Em 2021, continuou a administração do mesmo. Do número total de mortes associadas à toma de hidroxicloroquina, 67% são relativas à utilização *off-label*.

IV. Discussão

De acordo com os resultados obtidos, pode considerar-se que devido à pandemia, o número de notificações de reações adversas à toma de hidroxicloroquina aumentou, sendo que os profissionais de saúde foram os indivíduos que mais notificaram (Gráfico 1). Tal se deve ao facto da pressão exercida durante as suas funções e, além disso, eles mais do que quaisquer outros indivíduos têm obrigação de o fazer por questões de saúde pública. Mais especificamente, nesta situação de pandemia, os profissionais de saúde tinham e têm uma grande responsabilidade, pois a hidroxicloroquina não é um medicamento indicado para a COVID-19, por isso qualquer manifestação clínica de um paciente devia ser avaliada corretamente e, em caso de suspeita de RAM, esta deve ser notificada. Contudo, qualquer indivíduo pode notificar uma suspeita de RAM, mas devido à falta de literacia em saúde, a maioria da população não sabe que tem essa possibilidade.

Em relação ao sexo do paciente (gráfico 2), destaca-se o sexo feminino que apresentou uma maior percentagem de notificações tanto antes como durante a pandemia. Contudo, o sexo masculino também aumentou bastante o número de notificações, não sendo o suficiente para alcançar o sexo feminino. Tal se deve ao facto de a população feminina ser uma grande parte da população mundial e, além disso, a maioria dos empregos ativos durante a pandemia eram maioritariamente assegurados por mulheres. Neste caso tratam-se de empregadas de limpeza e auxiliares domésticas, bem como educadoras de infância, professoras, auxiliares de ação médica, empregadas de caixas de supermercado e profissionais de saúde (56). Relativamente a este último grupo profissional, na União Europeia existem 49 milhões de profissionais de saúde do sexo feminino, o equivalente a 76% da população europeia (56).

Relativamente à tabela 2, que descreve a faixa etária do paciente, demonstra que as faixas etárias utilizadas neste estudo são muito largas, não permitindo uma avaliação mais exata e, por isso, não servem para fazer a avaliação. Contudo, os dados recolhidos não foram expostos em idades, mas sim através das faixas etárias, o que se tornou numa limitação neste estudo na análise dos dados recolhidos.

É importante realçar que a faixa etária das crianças não apresentou grande número de notificações, o que seria um resultado esperado pelo facto de as crianças serem a faixa etária menos afetada, por não serem elaborados ensaios clínicos em crianças e também pelas questões éticas relativas à utilização *off-label* em crianças.

Uma vez que os dados recolhidos vêm codificados em faixas etárias, os mesmos eram divergentes e com larguras diferentes, erroneamente pode obter-se uma diferença significativa entre os grupos, como neste caso. Esta limitação faz com que não seja possível estabelecer uma relação entre a idade e as reações notificadas.

No que diz respeito ao gráfico 3, apesar de o número de notificações ter aumentado significativamente nos últimos anos, percebe-se que o potencial de dano está a aumentar. Tal se verifica porque a administração *off-label* da hidroxicloroquina, sozinha ou em combinação, está associada a um aumento da incidência e/ou gravidade das reações adversas (57). Contudo, este resultado é o esperado, uma vez que houve um aumento do número de prescrições deste medicamento e, em consequência, aparecem mais notificações de reações adversas. Comparando o período pré-pandemia com o período pandemia, conclui-se que apesar do potencial de dano estar a aumentar, não implica que o dano seja grave.

O aumento de notificações bastante visível a partir de março de 2020, deve-se ao facto de ter existido um consumo excessivo de hidroxicloroquina, pois alguns líderes políticos evidenciaram que a toma do medicamento em questão seria uma mais-valia para combater a COVID-19. Em consequência, inúmeros indivíduos consumiram o fármaco por livre vontade e também porque começaram a ser postos em prática ensaios clínicos para avaliar a eficácia da hidroxicloroquina. Através disso, foram aparecendo reações adversas ao fármaco em proporção à sua toma, ou seja, ao aumentar a administração também houve um acréscimo das notificações.

Este resultado era esperado, devido à cobertura mediática dada à hidroxicloroquina. Apesar de a OMS dar a informação de suspensão dos ensaios clínicos com a hidroxicloroquina, os valores das notificações não ficaram idênticos ao valores pré-pandemia, pois em alguns países ainda se continuou a administrar este fármaco, porém com menos frequência.

Um estudo publicado no “*Annals of Internal Medicine*”, concluiu que existiu um aumento significativo das reações adversas associadas à hidroxicloroquina(58). Além disso, o mediatismo existente na altura causou um impacto significativo na população o que se traduziu na continuidade da administração deste fármaco, tal como já havia sido referido anteriormente (58). Alguns eventos foram considerados graves, devido a inúmeras explicações tais como as alterações recorrentes nos pacientes, associados a comorbilidades e novas prescrições; dosagens mais altas ou ainda modificações farmacocinéticas em pacientes infetados com SARS-CoV-2 (58).

Uma RAM grave é uma reação adversa que pode causar morte, ameaça de vida, requer hospitalização ou prolongamento da mesma (59). Em consequência, pode resultar em incapacidade persistente ou significativa, ou é um defeito congénito (59).

O gráfico 4 que indica as notificações de RAM estratificadas por reações adversas da hidroxicloroquina por mês e por ano, no qual se compreende que a hidroxicloroquina continua a ser administrada. Tal se deve ao facto de ainda existirem ensaios clínicos a decorrer e, por isso, é natural que atualmente apareceram notificações de reações adversas a este medicamento.

Comparando as reações adversas da hidroxicloroquina para a sua indicação terapêutica em relação aos efeitos indesejáveis da mesma para a COVID-19, conclui-se que o número de reações adversas aumentou bastante com a sua utilização em massa nesta pandemia (20).

Na tabela 4 que descreve as notificações de RAM estratificadas pela utilização *off-label* da hidroxicloroquina durante a COVID-19 (S: suspeita; I: interação), verifica-se que a suspeita indica um medicamento suspeito e a interação indica uma possível interação com outro fármaco (60). Assim sendo, o tratamento da COVID-19 foi o parâmetro que mais utilizou a hidroxicloroquina *off-label* no período da pandemia, em consequência do seu mediatismo e ensaios clínicos associados.

No gráfico 5 e 6 observa-se uma utilização *off-label* da hidroxicloroquina quase constante, pois ainda não havia conhecido de que este vírus se estaria a espalhar pelo mundo. Porém no final de 2019 (gráfico 7), houve um aumento ligeiro do uso *off-label* deste medicamento, tendência que se vinha a verificar desde o início de 2017 (gráfico 4).

No gráfico seguinte (gráfico 8), conclui-se que após o aparecimento da pandemia, em março de 2020, a utilização *off-label* da hidroxicloroquina aumentou drasticamente. Tal se deve ao facto do impacto evidente por parte dos média na sociedade, para além de líderes políticos que incentivaram a toma deste fármaco. Quase no final desse ano, houve diminuição do seu consumo, uma vez que este fármaco foi descontinuado pela OMS.

Em 2021 (gráfico 9), verifica-se que houve um ligeiro declínio da utilização *off-label* da hidroxicloroquina, devido ao motivo mencionado anteriormente. Em alguns meses em específico, tal como janeiro, junho, novembro e dezembro houve um aumento pouco evidente nos casos *off-label*, comparando com os restantes, o que se pode relacionar que terá a ver com os picos da pandemia.

No gráfico 10, concluiu-se que a toma de hidroxicloroquina tem vários riscos associados, tais como risco de vida, incapacidade, outra condição clinicamente importante, causa ou prolongamento da hospitalização e morte, dos quais o risco de vida foi o parâmetro que apresentou maior número, assim como a incapacidade. Tal se deve ao facto de se terem administrado alguns medicamentos *off-label* que, inevitavelmente, causavam reações adversas indesejadas aos pacientes.

Outro estudo no qual se avaliou a segurança cardiovascular da hidroxicloroquina, pode concluir-se que a toma deste fármaco está associada a um risco elevado de cardiotoxicidade e aumento de efeitos adversos cardíacos, especialmente o prolongamento do intervalo QT, hipertrofia ventricular e insuficiência cardíaca (61). É importante realçar que os eventos adversos cardíacos são intensificados aquando a toma concomitante de hidroxicloroquina com azitromicina (61).

Um estudo transversal com o objetivo de avaliar a profilaxia da hidroxicloroquina em médicos, estudaram-se comorbilidades, número de doses administradas, medicamentos concomitantes, adesão à

terapêutica, necessidades de tratamento de reações adversas e possíveis efeitos adversos (62). Os pacientes tiveram acesso a uma plataforma onde notificaram os eventos adversos. A amostra deste estudo foi n=140, em que as comorbilidades estiveram presentes em 41 participantes, sendo a hipertensão a mais frequente (62). Os efeitos adversos mais frequentes foram dores de cabeça, náuseas, tonturas e dores abdominais (62). A hipoglicemia também se verificou, mas em menor quantidade, concluindo-se que apenas estava presente em pacientes diabéticos (62). De toda a amostra, apenas 16 indivíduos apresentaram necessidade de administração farmacológica para combater os eventos causados pela toma de hidroxicloroquina e 4 pacientes decidiram descontinuar a toma do medicamento (62). Deste modo, a hidroxicloroquina foi aprovada para a profilaxia da COVID-19 em profissionais de saúde de alto risco (62).

Outro estudo cujo objetivo era resumir os efeitos adversos associados à toma de hidroxicloroquina, cloroquina e azitromicina, verificou-se que houve um aumento das prescrições dos fármacos mencionados acima e, conseqüentemente, das suas reações adversas (63). A hidroxicloroquina apresentou elevadas taxas de relatos de efeitos cardiovasculares, nomeadamente hemorragias no local da punção e prolongamento do intervalo QRS, avaliado no eletrocardiograma (63). Dos resultados deste estudo conclui-se que metade dos eventos adversos podem ser prevenidos, uma vez que estes já eram conhecidos anteriormente, nomeadamente o prolongamento no intervalo QT, aumento dos níveis de insulina e da ação da insulina causando hipoglicemia grave, hemólise em pacientes com deficiência da desidrogenase glicose-6-fosfato e interações medicamentosas que provocam prolongamento do intervalo QT (63).

Comparando os resultados destes dois estudos com os dados recolhidos ao longo desta dissertação, compreende-se que os eventos cardiovasculares estão intimamente ligados à utilização da hidroxicloroquina, bem como todos os efeitos adversos mencionados anteriormente. Os eventos adversos mais frequentes são transtornos gastrointestinais, alterações cardiovasculares, nomeadamente modificações no intervalo QT, hipoglicemia grave e hemólise em indivíduos que apresentam deficiência na desidrogenase glicose-6-fosfato.

A administração de medicamentos está diretamente ligada com os efeitos colaterais que os mesmos podem causar. Deste modo, é importante deduzir que essas manifestações à toma de medicamentos podem estar associadas não só ao próprio medicamento, como também a outros fármacos que estejam a ser administrados e ainda a possíveis interações medicamentosas, sejam elas medicamento-medicamento, medicamento-alimento, medicamento-drogas, entre outras. Neste contexto não foi possível conhecer o nexo causalidade das reações adversas, o que demonstrou ser uma limitação neste estudo, pois teria sido uma mais-valia.

No gráfico 11 foram avaliadas as notificações de RAM estratificadas por evolução dos casos *off-label* antes e após a COVID-19. De uma maneira geral, qualquer parâmetro analisado neste gráfico aumentou bastante, face ao período pré-pandemia. Tal aconteceu porque houve um crescimento abrupto no que diz

respeito à utilização *off-label* de medicamentos. Em consequência, muitos indivíduos acabaram por apresentar consequências graves como incapacidade, risco de vida, morte, entre outros.

Na tabela 5, conclui-se que à data de notificação, o número de indivíduos que tomaram hidroxicloroquina *off-label* aumentou bastante. Dos resultados dessa administração, os casos cuja resolução é desconhecida é onde se apresentam maiores números, devido ao facto de não terem sortido efeitos adversos graves e, por isso, o acompanhamento não deve ter sido feito até ao fim, ou seja, uma notificação de uma reação adversa por utilização *off-label* de hidroxicloroquina que apresenta uma resolução desconhecida sem carácter de gravidade. Os restantes parâmetros aumentaram bastante, mas deve-se à administração em massa deste medicamento. Percebe-se ainda que os casos não recuperados/não resolvidos também cresceram bastante.

Na tabela 6, a resolução de casos *off-label* aumentou drasticamente após a pandemia, tal se deve ao facto do uso excessivo da hidroxicloroquina para a COVID-19. A resolução “desconhecido” foi a mais frequente e foi a que mais expandiu, o que permite concluir que este fármaco não causa efeitos adversos graves.

O gráfico 12 espelha as notificações de RAM estratificadas pelo top 10 dos medicamentos suspeitos de causar interações. A maioria dos fármacos utilizados foram antirretrovirais e antibióticos, uma vez que eram classes farmacológicas que de certa forma poderiam ajudar a combater o vírus. Porém, a sua administração concomitante com a hidroxicloroquina, trouxe alguns dissabores como já foi referido anteriormente.

Através do gráfico 13 conclui-se que a azitromicina foi o medicamento mais associado à hidroxicloroquina, ao longo do estudo e, em seguida, surge a combinação farmacológica lopinavir + ritonavir. O primeiro fármaco faz todo o sentido utilizar, uma vez que é um antibiótico e, nos casos mais graves de SARS-CoV-2, pode ajudar a combater as pneumonias associadas. Em relação à combinação mencionadas acima, sendo um antirretroviral, também pode ajudar a nível do desenvolvimento do vírus no organismo humano.

No decorrer deste estudo foram recolhidos dados acerca de alguns *outcomes*, nomeadamente mortes associadas à administração de hidroxicloroquina. Nos resultados verificou-se um aumento do número de mortes, contudo não é possível afirmar que a causa da morte destes indivíduos foi a hidroxicloroquina, uma vez que não existem dados suficientes que o comprovem. Por outro lado, devido às interações medicamentosas relatadas ao longo do estudo, pressupõe-se que a hidroxicloroquina tenha interferido com algumas condições clínicas mais graves.

Pela observação do gráfico 14, as mortes associadas à toma de hidroxicloroquina não indicam claramente que a sua administração foi a causa da morte. Porém, é possível indicar que a hidroxicloroquina

apresenta vários efeitos adversos que, em indivíduos com comorbilidades, podem trazer desfechos fatais em contexto de pandemia. Em 2021 houve diminuição deste parâmetro, uma vez que a hidroxicloroquina foi descontinuada, contudo a sua utilização permaneceu ainda que com menos incidência.

No presente estudo, verificou-se que após a COVID-19 existiu um aumento muito evidenciado do número de mortes e das hospitalizações. Primeiramente, o número de mortes pode ser fruto da SARS-CoV-2, mas também pode estar associado à falta de acompanhamento médico causado pela pandemia, o mesmo se verifica para as hospitalizações. Não existindo prevenção de doenças nem tratamento e supervisão de doentes crónicos, irá acarretar mais gastos para a saúde a longo prazo, bem como o aparecimento de novos casos de determinadas doenças que poderiam ter sido evitadas.

No gráfico 15, antes da pandemia as mortes pela toma de hidroxicloroquina, em contexto *off-label*, eram muito reduzidas. Contudo, em 2020, devido à administração abrupta deste medicamento, também a toma *off-label* aumentou de uma forma considerável. Posteriormente, em 2021, o nº de mortes em casos *off-label* não foi tão elevado devido à descontinuação do uso da hidroxicloroquina.

Relativamente à percentagem de mortes *off-label*, em comparação com a percentagem total de mortes, não se conhece se a causa das mortes *off-label* está diretamente relacionada com a hidroxicloroquina. Contudo, os efeitos adversos do medicamento podem colocar em risco a vida do paciente, caso este apresente outras doenças que comprometam a sua vida. Ou seja, a hidroxicloroquina não causa morte, apenas pode prejudicar o estado clínico de indivíduos com doenças graves.

1. Pontos favoráveis e desfavoráveis deste estudo

Através deste estudo foi possível conhecer melhor a hidroxicloroquina, quais os seus efeitos adversos e de que forma pode interferir numa condição clínica de um indivíduo. Ao aprofundar os conhecimentos acerca da sua utilização na COVID-19, compreende-se que a administração *off-label* de um fármaco é um ato que requer constante vigilância e supervisão e, por isso, os profissionais de saúde são essenciais ao longo deste processo. Além disso, os dados recolhidos foram previamente validados, não existindo *missings*. Por outro lado, os dados correspondem a toda a Europa e todos os Centros de Farmacovigilância Europeus, o que permite ter uma perspetiva mais abrangente do que se fosse apenas em Portugal.

Com a elaboração deste estudo foram surgindo algumas limitações, como o facto de os dados dos pacientes estarem apresentadas por faixas etárias e não por idade, além disso não foi possível conhecer o nexo de causalidade entre as reações adversas; as notificações espontâneas apresentam subnotificações, o que pode fazer com que os dados não sejam representativos da população e, por fim, o aumento do volume de trabalho durante a pandemia pode ter agravado ainda mais a subnotificação.

2. Pesquisa Futura

Relativamente a este tema seria importante estudar o impacto das reações adversas da utilização *off-label* da hidroxicloroquina em pacientes após a sua hospitalização, compreender de que forma a hidroxicloroquina pode causar efeitos graves no estado clínico nos doentes a longo prazo.

Em relação ao tratamento da COVID-19, seria importante investigar uma forma farmacêutica por via oral, por exemplo, uma vez que a maioria dos medicamentos autorizados pela EMA, são administrados por via injetável, o que pode ser um entrave na adesão à terapêutica.

Ao longo do estudo foram surgindo algumas questões que acabaram por ficar sem resposta, tais como “Será que a hidroxicloroquina causa danos permanentes a longo prazo após a sua utilização em doentes COVID-19?”.

V. Conclusão

Este estudo permitiu concluir que a hidroxicloroquina apresenta inúmeras reações adversas, que podem colocar em risco a saúde do paciente. A utilização *off-label* da hidroxicloroquina em doentes COVID-19 demonstrou causar efeitos cardíacos, gastrointestinais, dermatológicos e também no Sistema Nervoso Central. É importante monitorizar os pacientes que tomam hidroxicloroquina *off-label*, com vista a notificar quais eventos adversos que podem advir da sua administração. Todas as reações adversas ao medicamento são informações importantes para a população científica, mas também para os profissionais de saúde, pois permite-lhes estar alerta para novos eventos pouco frequentes.

Inicialmente a COVID-19 não tinha qualquer tratamento específico, por isso idealmente tratavam-se os seus sintomas. Deste modo, a comunidade científica empenhou-se em investigar medicamentos já existentes que permitissem combater esta pandemia. Através dos ensaios clínicos foi possível desenvolver alguns medicamentos e realizar novos testes com fármacos conhecidos que permitem tratar a SARS-CoV-2. Claro está que também estes medicamentos causam efeitos adversos, contudo o benefício é superior ao risco e, por este motivo, é que os mesmos foram aprovados para a COVID-19.

Em relação à utilização e risco associados à hidroxicloroquina, é importante compreender que qualquer medicamento pode trazer eventos adversos, seja indicado para determinada patologia ou não. Por este motivo, num caso como este, em que a hidroxicloroquina é utilizada *off-label* para a COVID-19, é ainda mais importante relatar todas as possíveis reações adversas. Assim sendo, podemos concluir que a hidroxicloroquina está longe de ser o fármaco perfeito para combater a pandemia, pois nos ensaios clínicos realizados, quase todos prejudicaram a saúde do paciente.

Através dos resultados deste estudo, é possível concluir que os profissionais de saúde são quem mais notificou ao longo da pandemia COVID-19, tal se deve ao facto de estarem na linha da frente a tentar combater esta situação problemática mundial.

Além disso, os indivíduos que estavam a exercer funções em locais considerados essenciais, são sobretudo mulheres e, por isso, o sexo feminino apresenta maior percentagem de pacientes notificados no estudo.

É possível depreender que a toma de hidroxicloroquina causa efeitos adversos que podem trazer consequências graves para a saúde do paciente. Contudo, as reações adversas podem não estar associadas aos efeitos da hidroxicloroquina, uma vez que existem vários fatores que podem colocar em causa a sua eficácia, como a utilização concomitante e outras comorbilidades.

A utilização de politerapia é um aspeto muito importante a ter em conta nesta dissertação, pois através da análise de outros estudos em cruzamento com os resultados, pode concluir-se que a administração de vários medicamentos pode afetar a forma como estes atuam no organismo humano.

Outro parâmetro avaliado foi a utilização *off-label* da hidroxicloroquina, que demonstrou ter grande impacto neste estudo. Deste modo, a administração de hidroxicloroquina *off-label* pode colocar em risco a vida do paciente, causar incapacidade e, em casos mais graves, a morte. Por isso, é importante monitorizar estes procedimentos.

Relativamente às mortes associadas à toma de hidroxicloroquina, não há certezas de que a causa da morte foi este medicamento. Apenas se sabe que este fármaco fazia parte do esquema terapêutico dos indivíduos, por isso não podemos concluir que a hidroxicloroquina causa a morte de indivíduos.

VI. Referências bibliográficas

1. White NJ, Watson JA, Hoglund RM, Chan XHS, Cheah PY, Tarning J. COVID-19 prevention and treatment: A critical analysis of chloroquine and hydroxychloroquine clinical pharmacology. *PLoS Med* [Internet]. 2020;17(9):1–24.
2. Pastick KA, Okafor EC, Wang F, Lofgren SM, Skipper CP, Nicol MR, et al. Review: Hydroxychloroquine and chloroquine for treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(4):1–9.
3. OMS. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19 [Internet].
4. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2020;16(3):155–66.
5. Bansal P, Goyal A, Cusick A, Lahan S, Dhaliwal HS, Bhyan P, et al. Hydroxychloroquine: a comprehensive review and its controversial role in coronavirus disease 2019 [Internet]. Vol. 53, *Annals of Medicine*. Taylor & Francis; 2021. 117–134 p.
6. Meyerowitz EA, Vannier AGL, Friesen MGN, Schoenfeld S, Gelfand JA, Callahan M V., et al. Rethinking the role of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *FASEB J*. 2020;34(5):6027–37.
7. Saleh M, Gabriels J, Chang D, Soo Kim B, Mansoor A, Mahmood E, et al. Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2020;(June):496–504.
8. Concordia Pharmaceuticals. Plaquenil® Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, USP Description. *Fda* [Internet]. 2017;
9. Farmalabor. Plaquinol 400 mg Comprimidos.
10. Yusuf IH, Sharma S, Luqmani R, Downes SM. Hydroxychloroquine retinopathy. *Eye* [Internet]. 2017;31(6):828–45.
11. Nicol MR, Joshi A, Rizk ML, Sabato PE, Savic RM, Wesche D, et al. Pharmacokinetics and Pharmacological Properties of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Context of COVID-19 Infection. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(6):1135–49.
12. Ruiz S, Concordet D, Lanot T, Georges B, Goudy P, Baklouti S, et al. Hydroxychloroquine lung pharmacokinetics in critically ill patients with COVID-19. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2021;57(2):106247.
13. Morrisette T, Lodise TP, Scheetz MH, Goswami S, Pogue JM, Rybak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Hydroxychloroquine and Dose Selection for COVID-19: Putting the Cart Before the Horse. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2020;9(3):561–72.

14. DrugBank. Hydroxychloroquine [Internet].
15. Food and Drug Administration FDA. FDA Approved Drug Products: Hydroxychloroquine Oral Tablets. 2015;
16. Alvarez JC, Davido B, Moine P, Etting I, Annane D, Larabi IA, et al. Population Pharmacokinetics of Hydroxychloroquine and 3 Metabolites in COVID-19 Patients and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Application. *Pharmaceuticals*. 2022;15(2).
17. Drugs.com [Internet].
18. Medspace. Drugs and diseases [Internet].
19. Kuldeep Dhama A, Sharun Khan, b Ruchi Tiwari, c Shubhankar Sircar, d Sudipta Bhat, d Yashpal Singh Malik, d Karam Pal Singh, a Wanpen Chaicumpa, e D. Katterine Bonilla-Aldana, f, g, h Alfonso J. Rodriguez-Morales H. Covid-, Coronavirus Disease. 2020;33(4):1–48.
20. Garcia P, Revet A, Yrondi A, Rousseau V, Degboe Y, Montastruc F. Psychiatric Disorders and Hydroxychloroquine for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A VigiBase Study. *Drug Saf [Internet]*. 2020;43(12):1315–22.
21. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection [Internet]*. 2021;49(2):199–213.
22. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol [Internet]*. 2020;883(July):173375.
23. Raza HA, Tariq J, Agarwal V, Gupta L. COVID-19, hydroxychloroquine and sudden cardiac death: implications for clinical practice in patients with rheumatic diseases. *Rheumatol Int [Internet]*. 2021;41(2):257–73.
24. SNS 24. Teste COVID-19 [Internet].
25. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol*. 2021;93(1):275–99.
26. Marto N, Monteiro EC. Medicines for the treatment of COVID-19: Awaiting the evidence. *Acta Med Port*. 2020;33(13):1–6.
27. Deng J, Zhou F, Hou W, Heybati K, Ali S, Chang O, et al. Efficacy of lopinavir-ritonavir combination therapy for the treatment of hospitalized COVID-19 patients: A meta-analysis. *Future Virol*. 2022;17(3):169–89.
28. Alzghari SK, Acuña VS. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information . 2020;(January).

29. Khan M, Syed F A, Hamad Z A, Muhammad N T, Saif S, KHan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Moléculas*. 2021;26 (1)(1):1–25.
30. European Medicines Agency (EMA). Evusheld (tixagevimab / cilgavimab) An. 2021;44(0):1–2.
31. European Medicines Agency (EMA). Kineret (anakinra). 2021;44(0):1–2.
32. European Medicines Agency (EMA). Paxlovid (PF-07321332 / ritonavir). 2021;44(0):1–2.
33. CHMP. Regkirona (regdanvimab). Ema/304313/2021 Emea/H/C/003731 [Internet]. 2021;31(0):0–2.
34. European Medicines Agency (EMA). RoActemra (tocilizumab). 2021;44(0):1–2.
35. European Medicines Agency (EMA). Ronapreve (casirivimab and imdevimab). 2021;44(0):1–2.
Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/mylotarg-epar-summary-public_en.pdf
36. Agency EM. Veklury (remdesivir). 2020;31(0):3.
37. European Medicines Agency (EMA). Xevudy (sotrovimab). 2021;31(0):0–1.
38. Mascellino MT, Di Timoteo F, De Angelis M, Oliva A. “Overview of the Main Anti-SARS-CoV-2 Vaccines: Mechanism of Action, Efficacy and Safety” [Response To Letter]. *Infect Drug Resist*. 2021;14:4501–2.
39. INFARMED I.P. Vacinas aprovadas em Portugal [Internet].
40. European Comission. Como atuam as vacinas? [Internet].
41. Organization WH. Off-label use of medicines for COVID-19. *World Heal Organ* [Internet]. 2020;(March):3–5.
42. Pacheco TJA, Souza DG de, Lima LI de, Longo JPF. Panorama mundial de estudos com a hidroxiclороquina para o tratamento da Global perspective of studies with hydroxychloroquine for the treatment of. *J Heal Biol Sci*. 2020;8(1):1–4.
43. Masyeni S, Santoso MS, Dyah P, Wedha DG, Gautret P, Lagier J, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;56(January):19–22. f
44. WHO. International Clinical Trials Regist Platform.
45. WHO. ICTRP.
46. Abdul R, Abbas K. Calmurid 100 mg/g + 50 mg/g Creme. 2012;4(3):284–301.
47. WHO. Coronavirus disease (COVID-19): Hydroxychloroquine.
48. OMS. Coronavirus disease (COVID-19): Solidarity Trial and hydroxychloroquine [Internet]. Available

- from: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-hydroxychloroquine>
49. Countries based on current HCQ/CQ usage [Internet].
 50. European Medicines Agency (EMA). Public-health advice during COVID-19 pandemic [Internet].
 51. Elsayah HK, Elsokary MA, Elrazzaz MG, Elshafie AH. Hydroxychloroquine for treatment of nonsevere COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Med Virol* [Internet]. 2021;93(3):1265–75.
 52. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Dee D, Huitsing K, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information . 2020;(January).
 53. Tigators A complete list of WS trial investigators. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497–511.
 54. Arabi YM, Gordon AC, Derde LPG, Nichol AD, Murthy S, Beidh F Al, et al. Lopinavir-ritonavir and hydroxychloroquine for critically ill patients with COVID-19: REMAP-CAP randomized controlled trial. *Intensive Care Med* [Internet]. 2021;47(8):867–86.
 55. European Medicines Agency (EMA). Eudravigilance [Internet]. development/pharmacovigilance/eudravigilance
 56. Europeu P. Compreender o impacto da COVID-19 para as mulheres [Internet].
 57. Fallani E, Cevenini F, Lazzerini PE, Verdini A, Saponara S. Off-Label Use of Hydroxychloroquine in COVID-19: Analysis of Reports of Suspected Adverse Reactions From the Italian National Network of Pharmacovigilance. *J Clin Pharmacol*. 2022;62(5):646–55.
 58. Justine Perez, PharmD, Matthieu Roustit, PharmD, PhD, Marion Lepelley, PharmD, Bruno Revol, PharmD, PhD, Jean-Luc Cracowski, MD, PhD, and Charles Khouri, PharmD P. Reported Adverse Drug Reactions Associated With the Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic.
 59. European Medicines Agency (EMA). Serious adverse reaction [Internet].
 60. EudraVigilance. Understanding a web report [Internet].
 61. Vol MS. Original article: 20(04).
 62. Kulkarni R, Kinikar A, Jadhav T. Adverse drug reaction profile of prophylactic hydroxychloroquine for COVID-19 among doctors. *Med J Dr DY Patil Vidyapeeth*. 2020;204–7.
 63. Dauner DG, Dauner KN. Summary of adverse drug events for hydroxychloroquine, azithromycin, and

chloroquine during the COVID-19 pandemic. J Am Pharm Assoc [Internet]. 2021;61(3):293–8.