

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

JAQUELINE DOS SANTOS SILVA

**Toxicidade relacionada ao uso dos medicamentos do “Kit Covid”: uma
revisão narrativa da literatura.**

MACEIÓ/AL

2022

JAQUELINE DOS SANTOS SILVA

**Toxicidade relacionada ao uso dos medicamentos do “Kit Covid”: uma
revisão narrativa da literatura.**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado à Coordenação de Farmácia da
Universidade Federal de Alagoas, como
requisito obrigatório para a obtenção do
título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Aline Barros
Fidelis de Moura

MACEIÓ/AL

2022

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Girlaine da Silva Santos– CRB-4 – 1127

S586t Silva, Jaqueline dos Santos.

Toxicidade relacionada ao uso dos medicamentos do kit covid: uma
revisão narrativa da literatura / Jaqueline dos Santos Silva – 2022.
36 f.

Orientadora: Maria Aline Barros Fidelis de Moura
Monografia (Trabalho de Conclusão Curso em Farmácia) – Universidade Federal
de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 29-36

1. Covid 19 – tratamento. 2. Pandemia. 3. I. Título.

CDU:578.834

“Melhor que o começo é o fim”.

J Cícero Santos

AGRADECIMENTOS

Inicialmente quero agradecer ao Aba por ter chegado até essa etapa de conclusão do curso, só eu e ele sabemos como foi difícil e que durante todo esse processo tive que abrir mão de muitas coisas e muitas pessoas para chegar até aqui, mas ele no seu imenso amor e cuidado sempre me mostrou que eu era forte, capaz e que conseguiria, por isso obrigada meu Aba, meu pai, meu Deus e meu provedor. Em segundo lugar agradeço a mim por ter conseguido concluir esse ciclo, sei de todas as dificuldades e esforços, das conquistas e derrotas, por isso sou grata a mim por ter levantado a cabeça todos os dias e seguido em frente, obrigada!

Em seguida agradeço a minha mãe, Dona Nilia, mulher forte e guerreira, te agradeço pela vida e pelo amor que sei que tens por mim, nem sempre acerta como mãe, mas do fundo do meu coração eu compreendo e nada diminui o amor que sinto por você. Obrigada também meu pai/padrasto, sei que torce muito pelo meu crescimento e agradeço por ter ajudado minha mãe a cuidar de mim. Minha gratidão também é direcionada aos meus irmãos Geni e Genilson, sou grata a Deus por suas vidas. Sou grata pela vida do Fernando, que me apoiou bastante e me deu condições de concluir. Ao meu amigo/irmão Sidney e João, que a faculdade me deu e que tanto me ajudou e orientou, ao meu eterno amigo Cícero que estará sempre em meu coração, Josué 1:9, te amarei pra sempre e te encontro na outra vida.

Agora meu agradecimento vai a minha orientadora, Prof. Dr^a. Aline Fidelis, obrigada pela ajuda e por toda atenção dada na construção desse trabalho. Agradeço a alguns amigos feitos na faculdade que me ajudaram no percurso deste curso. Agradeço a todos que de maneira direta ou indireta me impulsionaram a chegar até aqui.

Desejo o melhor que essa terra possa oferecer para vida de cada um de vocês, mais uma vez agradeço a todos e espero que a vida seja generosa e doce, que Deus nos abençoe.

RESUMO

Em 2019, na cidade chinesa de Wuhan, um grupo de pacientes teve o diagnóstico de pneumonia cuja causa era desconhecida, provocada por um novo vírus que anteriormente não havia sido detectado em humanos, posteriormente identificado como coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), causador da doença Covid-19, a qual manifesta-se através dos sintomas: febre, tosse seca, dificuldade de respirar, cefaleias e pneumonias, podendo levar a insuficiência respiratória progressiva devido a danos alveolar e morte. Desde o início da nova pandemia, houve uma busca constante por fármacos para profilaxia e tratamento da Covid-19, vários medicamentos têm sido utilizados de forma off-label, ou seja, para fins não descritos na bula, com base em relatos de atividade contra o vírus em estudo in vitro ou estudos em humanos com grandes limitações metodológicas. Desta forma, este trabalho possui como objetivo primordial realizar uma exposição das principais reações adversas dos medicamentos base que compõem o kit covid através de uma revisão narrativa da literatura, sem relacionar os medicamentos aqui abordados a existência de eficácia ou não ao tratamento da Covid-19, mesmo com a existência de evidências científicas relativas à ineficácia desse kit, tanto para tratamento como para prevenção. Conclui-se que no atual contexto, os questionamentos dessas reações surgem como uma temática que merece atenção, pois envolve saúde, desenvolvimento e economia. Assim, espera-se que o presente trabalho possa somar ao debate e contribuir para a discussão a respeito do uso desses medicamentos como terapia farmacológica da Covid-19 e contribuir para a consolidação da importância de considerar as reações adversas desses medicamentos e os riscos à saúde do paciente.

Palavras chave: Kit Covid. SARS-CoV-2. Pandemia. Tratamento da COVID-19

ABSTRACT

In 2019, in the Chinese city of Wuhan, a group of patients was diagnosed with pneumonia whose cause was unknown, caused by a new virus that had not previously been detected in humans, later identified as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which causes the Covid-19 disease, which manifests itself through symptoms: fever, dry cough, difficulty breathing, headache and pneumonia, which can lead to progressive respiratory failure due to alveolar damage and death. Since the beginning of the new pandemic, there has been a constant search for drugs for the prophylaxis and treatment of Covid-19, several drugs have been used off-label, that is, for purposes not described in the package insert, based on reports of activity against the virus in in vitro study or human studies with major methodological limitations. In this way, this work has the primary objective of exposing the main adverse reactions of the base drugs that make up the covid kit through a narrative review of the literature, without relating the drugs discussed here to the existence or not of effectiveness in the treatment of Covid-19. , even with the existence of scientific evidence regarding the ineffectiveness of this kit, both for treatment and prevention. It is concluded that in the current context, the questions of these reactions emerge as a theme that deserves attention, as it involves health, development and economy. Thus, it is expected that the present work can add to the debate and contribute to the discussion regarding the use of these drugs as a pharmacological therapy for Covid-19 and contribute to the consolidation of the importance of considering the adverse reactions of these drugs and the health risks. of the patient.

Keywords: Kit Covid. SARS-CoV-2. Pandemic. Treatment of COVID-19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	5-Hidroxitriptamina (Serotonina)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ACE2	Enzima de Conversão da Angiotensina Humana 2
AZM	Azitromicina
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CPS	Caderno de Saúde Pública
CQ	Cloroquina
CCL	CC ligantes de quimiocinas
EPR	Epitélio Pigmentar da Retina
GM1	Ganglioside do Tipo 1
G-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
HCQ	Hidroxicloroquina
IMP α / β 1	Heterodímeros de Importina α / β 1
IFN	Interferon
IL	Interleucina
MERS-CoV	Coronavírus Associado à Síndrome Respiratória do Oriente Médio
NPC	Complexo de Poros Nucleares
NMDA	N-metil-D-Aspartato
NTZ	Nitazoxanida
NK	Natural <i>Killer</i>
NF-kB	Fator Nuclear-kB
NHI	<i>National Health Investors, Inc.</i>
NSP	Proteínas não estruturais

OMS	Organização Mundial de Saúde
ORF	Poliproteínas <i>Open Reading Frames</i>
PMC	<i>PubMed Central</i>
PRR	Receptor de reconhecimento de Padrões Citoplasmáticos
RAMs	Reações Adversas a Medicamentos
RECOVERY	Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV	Coronavírus Associado à Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
S	Proteína <i>Spike</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TMPRSS2	Protease Serina Transmembrana Tipo II Serina 2
TdP	<i>Torsade de Pointes</i>
TNF	Fator de Necrose Tumoral

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 Pandemia da Covid-19	14
2.2 Mecanismo da infecção viral do SARS-CoV-2	14
2.3 Redirecionamento de fármacos para o tratamento da Covid-19 e as RAMs	17
5.1 AZITROMICINA	22
5.2 CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA	23
5.3 IVERMECTINA	25
5.4 NITAZOXANIDA	26
5.5 CORTICOIDES SISTÊMICOS	27
CONSIDERAÇÕES FINAIS	29
REFERÊNCIAS	30

1. INTRODUÇÃO

Em Wuhan (China) em 2019, um grupo de pacientes teve o diagnóstico de pneumonia de causa desconhecida, causada por um novo vírus que anteriormente não havia sido detectado em humanos ou animais (XU et al., 2020). Posteriormente, foi identificado e denominado como coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), causador da doença Covid-19, a qual se manifesta com sintomas clínicos típicos como: febre, tosse seca, dificuldade de respirar (dispneia), cefaleias e pneumonias. Pode resultar na insuficiência respiratória progressiva devido a danos alveolar e morte (ZHOU et al., 2020).

O SARS- CoV-2 se espalhou mundialmente, com total de mais de 470 milhões de casos, chegando a mais de 6 milhões de mortes (WHO, 2022). No Brasil o primeiro caso da Covid-19 foi registrado em fevereiro de 2020 (RIBEIRO et al., 2022) e atualmente ocupa o terceiro lugar no ranking mundial, com mais de 29 milhões de casos confirmados da doença (WHO, 2022).

A transmissão se dá de pessoa para pessoa por meio de secreções respiratórias, incluindo gotículas geradas pela tosse, espirro e fala. Esse processo de disseminação quando por meio de contato pessoal, superfícies contaminadas ou fômites continua quando as intervenções não farmacêuticas, como higiene das mãos, uso de máscaras e distanciamento social adequado não são aplicados de forma consistente. Em ambientes internos submetidos à pouca ventilação, o vírus pode permanecer com alto potencial infeccioso como aerossóis por horas, podendo se deslocar por metros até aderir a uma superfície e sobreviver por até 6 dias (TRIGGLE et al., 2021).

Desde o início da pandemia, a busca por fármacos como profilaxia ou tratamento da Covid-19 é constante. Vários medicamentos têm sido usados de forma off-label, ou seja, para fins não descritos na bula, com base em relatos de atividade contra o vírus em estudo *in vitro* ou estudos em humanos, porém com importante limitações metodológicas (ALVELINO-SILVA et al., 2022). O sucesso de encontrar vacinas com alta eficácia para a Covid-19 não se estendeu até o momento para tratamento antiviral (YAVUZ & ÇELIKYURT, 2021). Apesar de evidências de inutilidade relatadas por vários estudos, medicamentos como a hidroxicloroquina, ainda continuam sendo prescritos e utilizados pela população

(BELAYNEH, 2020).

A defesa do tratamento precoce no Brasil deu origem ao chamado “kit covid”, sendo denominado também como tratamento precoce para a Covid-19. Consiste em uma combinação de medicamentos que tem por objetivo fazer uma intervenção inicial ou agir como uma profilaxia da doença, porém há alguns meses já existem evidências científicas relativas à ineficácia desse “kit”, tanto para tratamento como para prevenção da COVID-19. Este possui composição variável que depende de cada estado, porém os medicamentos base incluídos com mais frequência são: a cloroquina/hidroxicloroquina, a ivermectina, a azitromicina, a nitazoxanida e os corticóides sistêmicos. De acordo com o protocolo da secretaria de saúde de cada Estado, pode ser incluído a essa composição os suplementos de zinco, a vitamina C, a vitamina D e o paracetamol (Melo et al., 2021; FURLAN & CARAMELLI, 2021). A montagem do kit fundamentou-se na ideia de que, se os pacientes fossem tratados precocemente com esses medicamentos, seria possível prevenir o agravamento da doença (FURLAN & CARAMELLI, 2021). Sendo disponibilizado em alguns estados brasileiro nas unidades básicas de saúde após avaliação médica (SANTOS-PINTO et al., 2021).

A busca incansável por uma terapia eficaz contra a Covid-19, resultou na disseminação de informações sobre medicamentos como terapias salvadoras de grande potencial, fazendo com que eles fossem incluídos de maneira global aos protocolos de tratamento, podendo levar ao uso em excesso por automedicação ou indicação médica, trazendo como consequências riscos de reações adversas (FALAVIGNA et al., 2020). As Reações adversas a medicamentos (RAMs) trazem grandes impactos econômicos e são consideradas como um grave problema de saúde pública, contribuindo para o aumento da morbimortalidade e gastos tanto para o paciente como para os sistemas de saúde, prolongando tempo de internação e agravando a busca por leitos para novos infectados que necessitam de internação hospitalar (MELO et al., 2021).

Diante disso, este trabalho possui como objetivo primordial realizar uma exposição das principais reações adversas dos medicamentos base que compõem o kit covid através de uma revisão narrativa da literatura, sem relacionar os medicamentos aqui abordados à existência de eficácia ao tratamento da Covid-19.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Pandemia da Covid-19

Descoberto na década de 1960, o coronavírus é uma família de vírus de RNA, que normalmente em mamíferos e pássaros causam infecções respiratórias e intestinais. Quando se refere a humanos, os coronavírus geralmente causam infecções leves do trato respiratório superior (HABAS et al., 2020). No sudeste da China e Hong Kong e depois se espalhando por várias partes do mundo, em 2002, houve um surto associado ao coronavírus, levando ao quadro de síndrome respiratória aguda grave (SARS), no qual a junção da síndrome associado à família do coronavírus foi denominada SARS-coronavírus (SARS-CoV), onde o mesmo trouxe perdas econômicas significativas e destaque para seu potencial pandêmico. Passando dez anos, em 2012, surgiu um segundo coronavírus, o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), levando esse nome pelo seu surgimento em países do Oriente Médio. Nesse mesmo ano o vírus foi isolado pela primeira vez e também considerado altamente patogênico (BORBA et al.,2020).

Em dezembro de 2019, foram registrados no hospital de Wuhan, China, os primeiros casos da nova doença provocada pelo novo coronavírus (vírus SARS-CoV-2), conhecido por causar a doença da Covid-19, tendo como diagnóstico inicial pneumonia de etiologia desconhecida (RAHMAN et al., 2021). A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou em 30 de janeiro de 2020 emergência global, em resposta ao surto de coronavírus na China, reconhecendo que o SARS-CoV-2 tem o potencial de se espalhar globalmente, podendo provocar uma pandemia. Não muito tarde, em 11 de março de 2020, a OMS classificou a Covid-19 como uma pandemia mundial (SHARMA et al., 2021).

2.2 Mecanismo da infecção viral do SARS-CoV-2

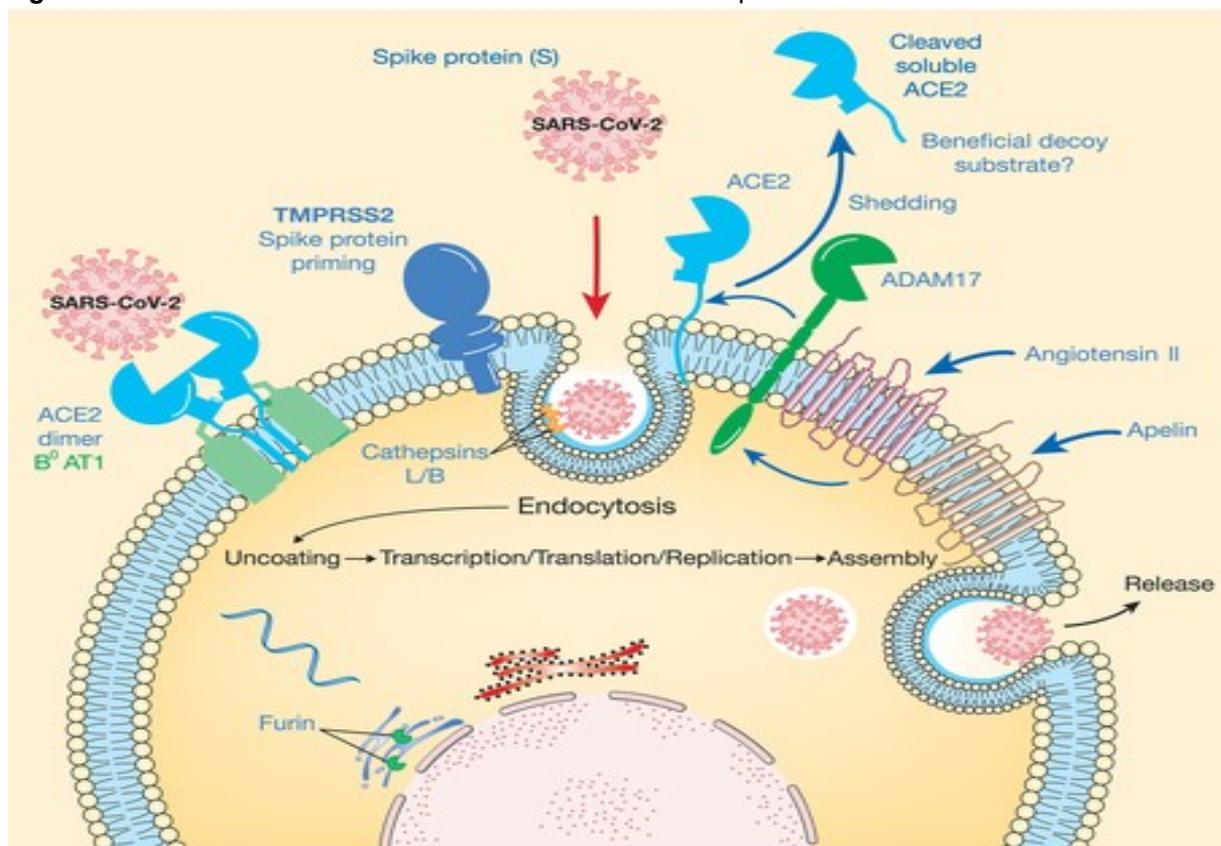
O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus, de RNA de fita simples pleomórfico que utiliza como principal fator de ligação para entrar na celular o receptor de superfície celular da enzima de conversão da angiotensina humana 2 (ACE2) através da glicosilação (NITULESCU et al., 2020). A ACE2 é expressa em

abundância na superfície das células do endotélio, dos rins, dos pulmões e dos outros órgãos (SCHOLZ et al., 2020).

O vírus depende de componentes da membrana plasmática como os gangliosídeos, especialmente GM-1, que nas plataformas de membrana de jangadas lipídicas vão atuar como cofatores de fixação (GAUTRET et al., 2020). A entrada do vírus na célula está diretamente relacionada à proteína *spike* (S) do SARS-CoV-2, por ela interagir com a ACE2 (Figura 1). A S compreende duas subunidades funcionais, a responsável pela ligação ao receptor da célula hospedeira, a subunidade S1, e a responsável pela fusão das membranas viral e celular, subunidade S2 (WALLS et al., 2020; Alexander et al., 2020).

Após esse processo de interação, o vírus penetra na célula por endocitose (ECHEVERRÍA-ESNAL et al., 2020). Posteriormente, proteases lisossômicas como a protease serina transmembrana tipo II serina 2 (TMPRSS2) presente na célula do hospedeiro promove a captação viral por clivar a ACE2, ativar a proteína S do SARS-CoV-2 e mediar a fusão das membranas viral e da célula hospedeira do epitélio respiratório (NITULESCU et al., 2020) (Figura 1).

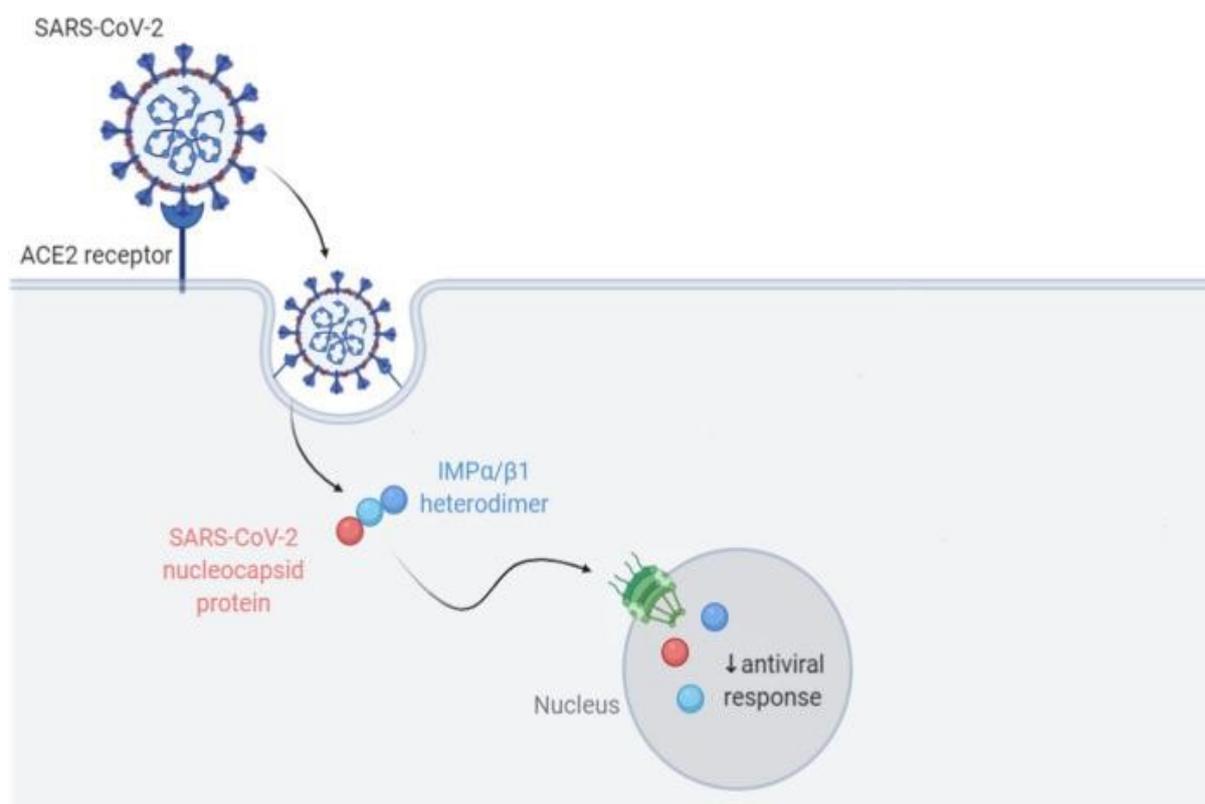
Figura 1: Processo de entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira.



Fonte: Alexander et al., 2020

Após a entrada na célula os heterodímeros de importina $\alpha/\beta 1$ (IMP $\alpha/\beta 1$) se liga à proteína do nucleocapsídeo viral, formando um complexo, que entra no núcleo através de poros nucleares (NPC) e estando no núcleo se separa, provocando a redução da reação antiviral (SHIRAZI et al., 2022) (Figura 2). Naturalmente as células infectadas liberam interferon (IFN), que se liga aos receptores de IFN (I e II) nas células vizinhas, sinalizando que há um ataque viral. As proteínas do SARS-CoV-2, como a ORF3a, ORF6 e a NSP1, suprimem a sinalização de IFN-I, fazendo com que as células ao redor das células infectadas não recebam os sinais do IFN protetores, permitindo que o vírus se espalhe e se multiplique sem nenhum impedimento (MATSUYAMA et al., 2020; SHIRAZI et al., 2022).

Figura 2: A proteína spike no envelope viral liga-se ao receptor ACE2 e entra na célula por endocitose, onde IMP $\alpha/\beta 1$ se liga à proteína do nucleocapsídeo viral. O complexo entra no núcleo para reduzir a reação antiviral.



Fonte: SHIRAZI e t al., 2022

A replicação e liberação do vírus nas células epiteliais alveolares provoca piroptose e a liberação de padrões moleculares associados a patógenos,

desencadeando a geração de outras citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (1, 2, 6 e 10), proteína quimioatraente de monócitos, IFN (γ e α), fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), proteínas inflamatórias de macrófagos (1α e 1β). Essa intensa secreções atrai outras células do sistema imune como os monócitos, macrófagos e linfócitos T do sangue, gerando ainda mais um processo inflamatório no hospedeiro (FANTINI et al., 2020; TAY et al., 2020; ECHEVERRÍA-ESNAL et al., 2020).

2.3 Redirecionamento de fármacos para o tratamento da Covid-19 e as RAMs

Os pesquisadores se empenharam para encontrar novos tratamentos e o reposicionamento de fármacos disponível no mercado surgiu de maneira natural como uma alternativa mais segura e viável devido ao curto período de tempo, ocorrendo por meio de triagens fenotípicas seguida de ensaios clínicos de fase 2 e 3. Essa seleção ocorreu para atender as demandas urgentes que a pandemia ocasionou (FERREIRA & ANDRICOPULO, 2020). Esse reposicionamento trás algumas vantagens, como tempo e custos de desenvolvimentos reduzidos, devido os testes de segurança (pré-clínica e clínica), os protocolos de formulações e a produção em larga escala já estarem bem estabelecidos (FERREIRA & ANDRICOPULO, 2016). O redirecionamento de medicamentos acelerou o desenvolvimento de medicamentos em relação à parte econômica, entretanto a busca pelo medicamento com alto potencial terapêutico negligenciou os perfis exatos de segurança e toxicidade dos medicamentos propostos (CHIU et al., 2022).

As RAMs quando encontradas aumentam o nível de complexidade ao manejo dos pacientes acometidos com o Covid-19. Sistemas orgânicos e diversos órgãos podem ser afetados por RAMs das drogas usadas, podendo ocorrer de maneira simultânea (THOMAS et al., 2020).

De acordo com a Resolução-RDC N° 406, de 22 de julho de 2020

Reação adversa: qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas. Diferentemente do Evento Adverso, a Reação Adversa caracteriza-se pela suspeita de relação causal

entre o medicamento e a resposta prejudicial ou indesejável. Para fins de notificação, se um evento for relatado espontaneamente, mesmo que a relação seja desconhecida ou não declarada, ele atende à definição de reação adversa (BRASIL, 2020).

No estudo realizado por MELO et al., publicado em 2021 no Caderno de Saúde Pública (CSP), foram quantificados seiscentos e trinta RAMs em um número de quatrocentos e dois pacientes, entre 01 de março a 15 de agosto de 2020. Os pesquisadores observaram que os principais medicamentos suspeitos por causar as reações foram a hidroxicloroquina, a azitromicina e a cloroquina. As RAMs mais notificadas foram prolongamento de intervalo de QT, diarreia, prurido e elevação das transaminases. Entretanto, 87,2% das reações foram consideradas como provável ou possível de acontecer.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Expor as principais reações adversas causadas pelo uso dos medicamentos base que compõem o “kit covid”.

3.2. Objetivos específicos

- a) Comentar sobre os achados na literatura referente ao tema do presente trabalho.
- b) Discutir as reações adversas envolvendo medicamentos base utilizados no kit covid.

4. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura do tipo narrativa, um método de revisão que permite explorar e apresentar uma discussão sobre o tema escolhido de forma mais ampla, com abordagem de caráter qualitativa, no qual, após o levantamento bibliográfico, realiza-se leitura exploratória seletiva com o intuito de eleger elementos capazes de corroborar com o objetivo da pesquisa.

- Meios de pesquisa

A fundamentação para o exposto na construção dessa obra ocorreu por meio de bases de dados como Scielo, PubMed Central (PMC) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), como também teses, dissertações, legislação atual, resolução/pareceres da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e da Organização Mundial da Saúde (OMS).

- Tempo de busca e ano de consideração das referências

A pesquisa ocorreu no período de janeiro a maio de 2022 e as referências levadas em consideração em relação a COVID-19 só foram aceitas as publicações a partir de junho de 2020, e as datadas de anos anteriores a isso foram utilizadas para fundamentar as informações achadas das publicações recentes.

- Palavras chaves

As palavras chaves utilizadas nas bases de busca foram: kit covid, SARS-CoV-2, pandemia, tratamento da COVID-19, as reações adversas aos medicamentos (azitromicina, cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina, nitazoxanida, corticoides, dexametasona).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As terapias farmacológicas base que compõem o kit covid para o tratamento da Covid-19, estão sendo apresentados na Tabela 1, na qual observa-se os resultados encontrados na literatura referente a abordagem do tema da construção do presente trabalho. Assim, foram organizados em forma de tabela, separados em colunas com as seguintes informações a serem passadas: quais as terapias base utilizadas na elaboração do kit Covid, o mecanismo de ação já conhecido, qual a atividade esperada no tratamento do covid-19, as principais possíveis reações adversas que foram relatadas na literatura e as referências dos achados para o preenchimento da mesma e aumento da confiabilidade das informações expostas.

Tabela 1: Terapias farmacológicas utilizadas no tratamento da infecção por SARS-CoV-2 e que compõem o kit Covid.

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS	MECANISMO DE AÇÃO	AÇÃO ESPERADA NO TRATAMENTO DO COVID-19	REAÇÕES ADVERSAS	REFERÊNCIAS
AZITROMICINA	Inibição da síntese proteica das bactérias ligando-se à subunidade 50S do ribossomo bacteriano	Atingi o ponto de interação com a proteína S e a ACE2. Imunomoduladora	Distúrbios gastrointestinais, neurotoxicidade, ototoxicidade e cardiotoxicidade	MOURA et al., 2021 ECHEVERRÍA-ESNAI et al., 2020 KHEZRI et al., 2021 HANSEN et al., 2019
HIDRO/ CLOROQUINA	Amplo, com atividade anti malárico, imunomodulador e anti inflamatória	inibe a ligação da proteína spike à superfície celular e à integração celular. Aumentar o ph do meio	Cardiotoxicidade , neurotoxicidade ototoxicidade e distúrbios gastrointestinais	BANSAL et al., 2021 CHIU et al., 2022 LIAO et al., 2022 NAGHIPOUR et al., 2020
NITAZOXANIDA	Amplo, com atividade antiparasitário, antibacteriano e antiviral	Inibir a replicação do vírus no início da doença	Diarreia, dor de cabeça e náuseas	BRASIL, 2021 LOKHANDE & DEVARAJAN, 2021 ROCCO et al., 2021
IVERMECTINA	Ligar-se a canais específicos da membrana celular de invertebrados, bloqueando a transmissão do sinal celular pela hiperpolarização induzida por cloreto,	Inibir a replicação do SARS-CoV-2	Náusea, tontura, dor de cabeça, erupção cutânea, ototoxicidade, encefalopatia	POPP, Maria et al., 2021 SHIRAZI et al., 2022 CHANDLER, 2018 CALY et al, 2020
CORTICÓIDES SISTÊMICOS	Inibem a produção de mediadores pró-inflamatórios. Amortece as funções das células hospedeiras associadas à inflamação e induzem genes anti-inflamatórios.	Inibir a produção de mediadores pró-inflamatórios.	Insuficiência adrenal, possível sepse, infecção, ganho de peso, hiperglicemia, Alteração no metabolismo ósseo	LANGER-GOULD et al., 2020 GOPALASWAMY & SUBBIAN, 2021 RECOVERY COLLABORATIVE GROUP et al., 2021; PRICE et al., 2018 WALJEE et al., 2017; LIU, Dora et al., 2013; GURNELL et al., 2021 SCHUETZ et al., 2008 BROERSEN et al., 2015 JOSEPH et al., 2016

Fonte: Autora, 2022

A disseminação de informações sobre tratamentos sem comprovações científicas provocou um aumento desenfreado pela procura e uso de alguns medicamentos, resultando em automedicação e a prescrição sem evidências científicas sólidas (FERREIRA & ANDRICOPULO, 2020), tendo como consequência também a criação do chamado "kit covid". Com a pandemia da COVID-19, ocorreu um aumento de forma exacerbada na divulgação de informações e notícias associadas ao assunto, se multiplicando exponencialmente em um curto período de tempo, com isso surgindo rumores, desinformação e manipulação de informações com intenção duvidosa, agravando ainda mais toda a situação (GARCIA et al., 2020). O fato de 80 a 85% dos pacientes diagnosticados com a Covid-19 apresentarem recuperação sem precisar de nenhum tipo de tratamento, fez com que relacionassem de maneira incorreta este fato ao uso de certos medicamentos sem nenhuma comprovação sólida de eficácia (FERREIRA & ANDRICOPULO, 2020).

A automedicação inapropriada, o uso de muitos fármacos de forma simultânea e a falta de prescrição de acordo com as diretrizes clínicas baseadas em evidências científicas seguras, é caracterizada como uso não racional de medicamentos, sendo um dos maiores problemas de saúde em nível mundial. Os eventos adversos relacionados a essa prática custam cerca de 42 bilhões de dólares todos os anos (BRASIL, 2021). As reações adversas a medicamentos (RAMs) contribuem para o aumento da morbimortalidade e os gastos, tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde (MELO et al., 2021).

5.1 AZITROMICINA

A azitromicina (AZM) é um antibiótico macrolídeo que nas bactérias atua inibindo a síntese de proteínas bacterianas, é usada para tratar pneumonia ou infecções do trato respiratório superior. Também tem sido utilizada no tratamento de câncer, doenças autoimunes e inflamatórias (BRAZ et al., 2020). Não é possível afirmar qual o mecanismo de ação da AZM em relação ao SARS-CoV-2, mas vários autores propuseram alguns mecanismos como a inibição da replicação do vírus, pois devido sua característica de base fraca causa o aumento do pH do meio, alterando as condições ideais para que o vírus se replique, a mesma pode atingir o

ponto de interação de ligação entre a ACE2 e a proteína spike do vírus (ZHEZRI et al., 2021) impedindo ou dificultando sua entrada e a replicação dentro das células hospedeiras (BRAZ et al, 2020). Stellani et al (2014), em um estudo in vivo concluiu que a azitromicina inibe a ativação do fator nuclear- κ B (NF- κ B), o qual é um dos principais fatores de transcrição de citocinas inflamatórias, durante a inflamação pulmonar e de outros tecidos (STELLANI et al., 2014). Nos estudos de Albani et al (2020), relatam um efeito protetor da AZM no desfecho primário em relação à mortalidade hospitalar.

A AZM é considerada segura e com baixo risco de eventos adversos (ECHEVERRÍA-ESNAL et al., 2020). Hansen et al, em sua pesquisa sobre eventos adversos dos macrolídeos, incluindo a AZM, a pontuaram como causadora de distúrbios gastrointestinais, os mais relatados foram diarreia, dor abdominal, náuseas e vômito. Acredita-se que seja devido seu agonismo ao receptor de motilina, que por consequência acarreta a motilidade do estômago e do intestino. Foram relatados possíveis efeitos no sistema nervoso central e periférico (dor de cabeça ou tontura) e também hepatotoxicidade. Outros pacientes apresentaram ototoxicidade, provocando perda auditiva e zumbido (HANSEN et al., 2019). A AZM apresenta risco significativo de morte cardiovascular. Na Covid-19 o potencial cardiotoxico foi bastante preocupante, ainda mais pela indicação de uso em combinação com a hidroxicloroquina, na qual a combinação foi associada ao risco ainda mais aumentado sobre prolongamento do intervalo de QT, pois já se sabe que a AZM por si só tem a possibilidade de provocar esse prolongamento, podendo causar arritmias cardíaca (ECHEVERRÍA-ESNAL et al., 2020).

O uso de antibiótico por meio de prescrição ou automedicação, traz a tona a pauta sobre desenvolvimento de resistência bacteriana, podendo ocorrer de forma individual ou atingir toda uma comunidade, região ou nação, com risco aumentado de se tornarem portadoras de bactérias resistentes (BELL et al., 2014).

5.2 CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA

A HCQ atua como um agente antimalárico permeando e se acumulando nas estruturas intracelulares do parasita da malária, incluindo lisossomos e vacúolos

alimentares, acumulando-se no vacúolo alimentar e impedindo a conversão do heme em hemozoína, conseqüentemente elevando o nível de heme tóxico, lizando o parasita (PLANTONE & KOUDRIAVTSEVA, 2018). Sua ação imunomoduladora e anti-inflamatória não tem mecanismo claro, tendo diversos estudos que tentam explicar cada uma de suas atividades (BANSAL et al., 2021). As possíveis propriedades antivirais da HCQ e da CQ foram levantadas devidos estudos in vitro no qual indicaram que a CQ reduz a glicosilação da ACE2, assim inibindo a ligação da proteína spike do SARS-CoV-2 a superfície celular e inibindo a integração celular (FANTINI et al., 2020). Outra sugestão é que a HCQ e a CQ se acumulam nos lisossomos, ocasionando o aumento do pH e assim impedindo e dificultando a liberação de partículas virais (GBINIGIE & FRIE, 2020). Contudo, até o presente momento não se houve a confirmação de nenhum estudo em vivo sobre o potencial da ação antiviral da HCQ em humanos (BANSAL et al., 2021).

A reumatologia faz uso da HCQ de maneira muito ampla e geralmente essa utilização é considerada segura e altamente tolerada, mesmo assim ocorreu relatos de vários efeitos adversos, sendo alguns de caráter irreversíveis e até chegando a provocar risco de vida (RUIZ-IRASTORZA et al., 2010). Os distúrbios gastrointestinais são um dos efeitos mais comuns no qual incluem: vômito, náusea, diarreia e cólicas abdominais (ABDELMASEIH et al., 2020). Há diversas indicações na qual associa a terapia com CQ ou HCQ com efeitos adversos cardiovasculares, apontando como a principal causa o seu potencial em desencadear um prolongamento considerado grave do intervalo de QT/QTc (indicador de risco aumentado de torsade de pointes-TdP induzido por drogas) e arritmias cardíacas (CHIU et al., 2022) por afetar a despolarização e repolarização da célula miocárdica, principalmente pelo bloqueio do canal de potássio. A Tdp é autolimitada, mas pode progredir para fibrilação ventricular letal e levar a morte cardíaca súbita (BANSAL et al., 2021). Também há o risco de hipotensão, que se dá devido ao bloqueio alfa-adrenérgico, ocasionando dilatação arteriolar e venular, efeito antiarrítmico e bloqueio dos canais de cálcio. Com isso compreendesse o porquê da redução da velocidade máxima do potencial de ação cardíaco e os distúrbios de condução (CHATRE et al., 2018).

Além disso, são descritos efeitos psiquiátricos como mania, alucinações

visuais, desrealização, ansiedade, agitação e comportamentos violentos. A história psiquiátrica foi apontada como um possível fator de risco, podendo ocorrer independentemente da duração e dosagem do tratamento. O mecanismo dos efeitos adversos psiquiátricos são desconhecidos, mas supõe que tenha relação com seu efeito nas vias muscarínicas e dopaminérgica, por seu antagonismo dos receptores de 5-HT_{3A} e 5-HT_{3B}, agonismo do NMDA e antagonismo dos receptores GABA (BENJELLOUN et al., 2020). Raramente, mas se observa toxicidade ocular induzida pela HCQ, por ela se ligar à melanina no epitélio pigmentar da retina (EPR) e o acúmulo leva a dano macular. Esse acúmulo também pode se dar pelo aumento do pH do lisossomo EPR, a inibição das enzimas lisossômicas, a fagocitose e a inibição da depuração de segmentos fotorreceptores externos. Fazendo com que as células EPR com pigmento para as camadas externas da retina migrem, levando a perda de fotorreceptores e a atrofia do EPR (BANSAL et al., 2020).

5.3 IVERMECTINA

Caly Leon et al., em março de 2020 publicou os resultados obtidos no seu estudo, no qual indicava que a ivermectina tinha potencial em inibir a replicação do SARS-CoV-2 em culturas de células. Desde então, isto provocou grande interesse sobre o seu uso como uma opção terapêutica promissora contra o vírus (POPP et al., 2021). O mecanismo proposto é que a ivermectina desestabiliza o IMP α / β 1-heterodímero no núcleo da célula, fazendo com que as proteínas SARS-CoV-2 sejam incapazes de se ligar a ele, assim não podendo reduzir a reação antiviral da célula, impedindo sua replicação (CALY et al, 2020). Também levantam que a ivermectina possui propriedades anti-inflamatórias, por ter demonstrado inibir a produção de citocinas e inibir a transcrição do mediador mais potente da inflamação, o NF- κ B, sugerindo que ela pode aliviar os sintomas de pacientes com a Covid-19 (KORY et al., 2021).

A ivermectina é considerada segura e eficaz, e as reações adversas do tratamento incluem náusea, tontura, dores de cabeça e erupções cutâneas. Porém é importante cautela e investigações adicionais quanto ao seu uso em altas doses em pacientes com oncocercose, por seus efeitos colaterais oculares como visão turva

temporária, coceira, dor no olho e discromatopsia (SHIRAZI et al., 2022). Em relação aos eventos direcionados ao sistema nervoso central, teoricamente a ivermectina é considerada segura, por seu tamanho de partícula e pela presença de bombas de efluxo, principalmente a P-glicoproteína, responsável por transportar a ivermectina ao trato intestinal, fazendo com que ela não atravesse a barreira hematoencefálica. Mas em casos de superdosagem pode causar reações adversas neurológicas como prurido, dor de cabeça e tontura. Mas já houve relato de eventos adversos de caráter mais grave, como encefalopatia e coma (CHANDLER, 2018). Em pacientes com doenças hiperinflamatórias, as interações medicamentosas podem provocar aumento da concentração da ivermectina, ou em caso de ocorrer uma disfunção da bomba de p-glicoproteína, eleva a possibilidade dela penetrar o SNC e aumentar o risco de efeitos tóxicos (VARATHARAJ & GALEA, 2017).

5.4 NITAZOXANIDA

A Nitazoxanida (NTZ) foi apresentada como uma alternativa promissora no manejo da Covid-19 por possuir atividade antiviral de amplo espectro contra diferentes infecções virais, como coronavírus, influenza, hepatites (B e C) e outros (LOKHANDE & DEVARAJAN, 2021), por ser biodisponível por via oral, amplamente bem tolerada e por ter demonstrado capacidade de inibir a replicação do SARS-CoV-2 em ensaios de cultura de células em baixas concentrações micromolares (ROCCO et al., 2021). Além disso, estudos relataram que a NTZ tem capacidade de realizar a supressão da superprodução de citocinas pró-inflamatórias, podendo ser utilizadas em pacientes graves com Covid-19 (CLERICI et al., 2011; HONG et al., 2012; MEHTA et al., 2020; MAHMOUD et al., 2020). Todos esses achados e cruzamentos de dados levou ao levantamento da ideia de que a NTZ poderia ser usada no tratamento da infecção do SARS-CoV-2.

Em relação às reações adversas a NTZ é considerada altamente segura e sem efeitos colaterais graves (LOKHANDE & DEVARAJAN, 2021). Os relatos mais comum foram diarreia, dor de cabeça e náusea e todos pontuados como grau 1 que é classificado como leve, no qual pode causar desconforto mas não chega a interferir nas atividades habituais e grau 2, classificado como moderado, que pode chegar a interferir nas atividades habituais (BRASIL, 2021).

5.5 CORTICOIDES SISTÊMICOS

As manifestações clínicas do Covid-19 se assemelha às de uma pneumonia viral, provocando uma reação imune exacerbada no hospedeiro, em casos graves desenvolve um estado hiperinflamatório que traz risco a vida, por seguir de uma tempestade de citocinas (LANGER-GOULD et al., 2020; LI et al., 2020), no qual o paciente pode desenvolver lesão pulmonar aguda, síndrome do desconforto respiratório agudo, coagulação intravascular disseminada e comprometimento de múltiplos órgão e morte (ELLI et al., 2019; SHANMUGARAJ et al., 2020).

A produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, TNF- α , quimiocinas como CCL2 e IP-10, resulta da interação do vírus com os receptores solúveis de reconhecimento de padrões citoplasmáticos (PRR). Essas quimiocinas possuem capacidade de transportar-se por macrófagos, neutrófilos, linfócitos T e NK até o local alvo da infecção, que em casos graves da doença leva a um estado hiperinflamatório (SMAIL et al., 2021). O alívio da inflamação com corticosteróides, como dexametasona, prednisona, metilprednisolona e hidrocortisona é uma das principais intervenções no tratamento da Covid-19. A dexametasona é a mais utilizada para casos graves da doença. Mesmo com suas atividades antiinflamatórias, os corticosteróides devem ser considerados com bastante cautela, devido suas propriedades imunossupressoras, principalmente por quem possui patologias subjacentes (GOPALASWAMY & SUBBIAN, 2021).

Inicialmente o tratamento com dexametasona ficou em evidência, após a divulgação dos resultados do estudo Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) desenvolvido por pesquisadores de Oxford, o qual mostrou que após ela ser administrada por via oral ou inalatória levava a menor mortalidade entre os pacientes com Covid-19 em ventilação mecânica ou suporte de oxigênio em comparação aos que não receberam suporte respiratório. Isso fez com que a National Health Investors, Inc.(NIH) recomenda-se o uso de dexametasona de 6 mg uma vez ao dia para casos graves da Covid-19, (RECOVERY COLLABORATIVE GROUP et al., 2021).

Geralmente o uso prolongado de corticosteróides é evitado, em razão do risco de complicações agudas graves, que incluem infecção, tromboembolismo venoso, necrose avascular e fratura, bem como doenças crônicas, como diabetes

mellitus, hipertensão, osteoporose e outras características da síndrome de Cushing iatrogênica. Com isso, as diretrizes clínicas focam na otimização do seu uso a longo prazo. No entanto, dados clínicos sobre os potenciais efeitos adversos de curto prazo do uso de corticosteróides são escassos, apesar de existir evidências fisiopatológicas sugerindo possíveis alterações precoces após o início do uso da droga, como seu impacto no sistema imunológico, com efeitos em linhagens de células periféricas, no primeiro dia após a ingestão e a rápida alteração nos marcadores do metabolismo ósseo (PRICE et al., 2018; WALJEE et al., 2017). Os efeitos sobre os níveis de glicose, após a administração de glicocorticóides são observados logo após a exposição ao esteróide e indicam ser dose-dependente (LIU, Dora et al., 2013).

A classe de medicamentos associada a insuficiência adrenal secundária, com notificação mais frequente, são os corticosteróides exógenos, quando utilizados em dosagens consideradas suprafisiológicas por um período de 3 a 4 semanas em diante. Mas ainda não é bem reconhecida e nem de fácil diagnóstico, porém é considerado um dos efeitos adversos mais perigosos, mesmo assim esse efeito é subestimado por muitos médicos por ser tido como comum (GURNELL et al., 2021). A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, mesmo em doses fisiológicas equivalentes de corticosteróides exógenos podem ocorrer. Então entende-se que, quanto maior a dosagem administrada e a duração do tratamento, maior a probabilidade de desenvolver insuficiência adrenal (SCHUETZ et al., 2008; BROERSEN et al., 2015; JOSEPH et al., 2016). Os sinais e sintomas da insuficiência adrenal são fraqueza, fadiga, mal-estar, distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal), anorexia/perda de peso, dor de cabeça, febre, mialgia, artralgia, sintomas psiquiátricos e baixo crescimento linear e/ou baixo ganho de peso em criança. Para a insuficiência adrenal secundária, que se dá devido exposição a glicocorticóides exógenos, os sintomas se apresentam após a completa retirada ou quase completa de corticosteróides, ocorrendo uma sinalização da falta de produção endógena de cortisol, pela remoção de glicocorticóides exógenos (GURNELL et al., 2021).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No atual contexto, os questionamentos dessas reações surgem como uma temática que merece atenção, pois envolve saúde, desenvolvimento e economia. Nesta obra o principal objetivo foi expor as principais reações adversas dos medicamentos que foram usados e sugeridos para tratar a COVID-19 e que acabaram compondo o kit covid, sem relacionar a existência ou não de eficácia dos mesmos sobre a patologia aqui abordada, mesmo tendo conhecimento que há alguns meses já há evidências científicas relativas à ineficácia desse “kit” tanto para tratamento, como para prevenção da COVID-19.

Assim, espera-se que o presente trabalho possa somar ao debate e contribuir para a discussão sobre o uso desses medicamentos como terapia farmacológica da Covid-19 e contribuir para consolidação da importância de considerar os efeitos tóxicos dos medicamentos e os riscos à saúde do paciente.

REFERÊNCIAS

ALBANI, Filippo et al. Impacto da Azitromicina e/ou Hidroxicloroquina na Mortalidade Hospitalar em COVID-19. **Revista de medicina clínica**, v.9, n.1, p. 2800, 2020.

ABDELMASEIH, Ramy et al. Eventos adversos graves associados à hidroxicloroquina em meio à pandemia de COVID-19: série de casos e revisão de literatura. **Cureu**, v. 12, n.1, p. 8415, 2020.

AVELINO-SILVA, Vivian Lida et al. Avaliação de novas tecnologias na área da saúde: uso off-label de medicamentos e a ética da implantação e distribuição de vacinas COVID-19. **Einstein (São Paulo)**, v. 19, n.1, p. 6840, 2022.

ALEXANDER, Steve P H et al. A rational roadmap for SARS-CoV-2/COVID-19 pharmacotherapeutic research and development: IUPHAR Review 29. **British Journal of Pharmacology**, v. 177, n. 21, p. 4942-4966, 2020.

BORBA, Mayla Gabriela Silva et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). **MedRxiv**, v.1, n.1, p. 1-30, 2020.

BROERSEN, Leonie HA et al., Insuficiência Adrenal no Uso de Corticosteróides: Revisão Sistemática e Meta-análise. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 6, p. 2171-2180, 2015.

BRAZ, Helyson Lucas Bezerra et al. Estudo in silico de azitromicina, cloroquina e hidroxicloroquina e seus potenciais mecanismos de ação contra a infecção por SARS-CoV-2. **Revista Internacional de Agentes Antimicrobianos**, v. 56, n. 1, p. 106119, 2020.

BELL, Brian G et al. Uma revisão sistemática e meta-análise dos efeitos do consumo de antibióticos na resistência a antibióticos. **BMC infect dis**, v. 14, n. 13, 2014.

BANSAL, Pankaj et al. Hidroxicloroquina: uma revisão abrangente e seu papel controverso na doença de coronavírus 2019. **Ann Med**, v. 53, n. 1, p. 117-134, 2021.

BENJELLUN, Roukaya; OTHEMAN, Yassine; KETTANI, Chafik El. Psychiatric side effects of chloroquine in COVID-19 patients: two case reports. **The Pan African medical journal**, v. 35, n.1, p. 83, 2020.

BELAYNEH, Anteneh. Uso off-label de Cloroquina e Hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19 na África contra a recomendação da OMS. **Research and reports in tropical medicine**, v. 11, n.1, p. 61-72, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Nitazoxanida para prevenção e tratamento de pacientes com COVID-19. **Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em saúde**, 2021, acesso: 11/05/2022, disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/notas-tecnicas/nota-tenica-nitazoxanida-covid-19>.

BRASIL. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Diretoria colegiada. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências. Resolução de Diretoria Colegiada-RDC nº406, de 22 de julho de 2020. **Diário Oficial da União**, ed. 144, p. 64, 2020.

CHANDLER, Rebecca E. Eventos adversos neurológicos graves após a ivermectina: eles ocorrem além da indicação de oncocercose?. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 98, n. 2, p. 383-388, 2018.

CHIU, Mei Nee; BHARDWAJ, Maitry; SAH, Sangeeta Pilkhwal. Perfil de segurança dos medicamentos COVID-19 em um ambiente clínico real. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 78, n. 5, p. 733-753, 2022.

CLERICI, M. et al. A nitazoxanida anti-infecciosa apresenta fortes efeitos imunomoduladores. **O. Revista de Imunologia**, 2011.

CHATRE, Clotilde et al. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. **Drug Saf**, v. 41, n. 10, p. 919-931, 2018.

CALY, Leon et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 *in vitro*. **Antiviral Research**, v. 178, n. 1, p. 104787, 2020.

DOMINGUES, Paulo Henrique Faria et al. Prevalência e fatores associados à automedicação em adultos no Distrito Federal: estudo transversal de base populacional. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 26, n.2, p.319-330, 2017.

ELLI, Elena Maria et al. Mecanismos subjacentes à atividade anti-inflamatória e imunossupressora de ruxolitinib. **Fronteiras em oncologia**, p. 1186, 2019.

ECHEVERRIA-ESNAL, Daniel et al. Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. **Expert Rev Anti Infect Therapy**, v. 19, n. 2, p. 147-163, 2021.

FERREIRA, Leonardo L.G.; ANDRICOPULO, Adriano D. Medicamentos e tratamentos para a COVID-19. **Estudos Avançados**, v. 34, n. 100, p. 7-27, 2020.

FERREIRA, Leonardo L.G.; ANDRICOPULO, Adriano D. Drug repositioning approaches to parasitic diseases: a medicinal chemistry perspective. **Drug Discov. Today**, v. 21, n. 10, p. 1699-1710, 2016.

FALAVIGNA, Maicon et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. A força-tarefa/diretriz de consenso da Associação Brasileira de Medicina Intensiva, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Rev Bras Ter Intensiva**, v.32, n. 2, p. 166-196, 2020.

FANTINI, Jacques et al. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. **Int J Antimicrob Agents**, v. 55, n. 5, p. 105960, 2020.

FANTINI, Jacques; CHAHINIAN, Henri; YAHY, Nouara. Synergistic antiviral effect of hydroxychloroquine and azithromycin in combination against SARS-CoV-2: What molecular dynamics studies of virus-host interactions reveal. **Int J Antimicrob Agents**, v. 56, n. 2, p. 106020, 2020.

FURLAN, Leonardo; CARAMELLI, Bruno. The regrettable story of the “Covid Kit” and the “Early Treatment of Covid-19” in Brazil. **The Lancet Regional Health - Americas**, v. 4 n. 1, 2021.

GARCIA, Leila Posenato; DUARTE, Elisete. Infomedia: excesso de quantidade em detrimento da qualidade das informações sobre a COVID-19. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 29, n.4, 2020.

GBINIGIE, Kome; FRIE, Kerstin. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. **BJGP Open**, v. 4, n. 2, p. 101069, 2020.

GOPALASWAMY, Radha; SUBBIAN, Selvakumar. Corticosteróides para terapia COVID-19: implicações potenciais na tuberculose. **Revista Internacional de Ciências Moleculares**, v. 22, n. 7, p. 3773, 2021.

GAUTRET, Philippe et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 1, p. 105949, 2020.

GURNELL, M. et al. Uso prolongado de corticosteróides, insuficiência adrenal e necessidade de tratamento poupador de esteróides na asma grave em adultos. **Revista de Medicina Interna**, v. 290, n. 2, p. 240-256, 2021.

HONG, S. K. et al. A nitazoxanida suprime a produção de IL-6 em macrófagos de camundongos estimulados por LPS e camundongos injetados com TG. **Internacional de Imunofarmacologia**, v. 13, n.1, p. 23-27, 2012.

JOSEPH, Rebeca M et al. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 46, n. 1, p. 46-133, 2016.

KHEZRI, Mohammad Rafi et al. Azitromicina: Propriedades imunomoduladoras e antivirais para infecção por SARS-CoV-2. **Revista Europeia de Farmacologia**, v. 905, n. 1, p. 174797, 2021.

Kory, Pierre et al. Revisão das evidências emergentes que demonstram a eficácia da ivermectina na profilaxia e tratamento do COVID-19. **Revista Americana de Terapêutica**, v. 28, n. 3, p. 299-318, 2021.

LIAO, ZM; ZHANG, ZM; LIU, Qi. Hidroxicloroquina/cloroquina e o risco de lesão renal aguda em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática e metanálise. **Insuficiência renal**, v. 44, n.1, p. 415-425, 2022.

LI, Huan et al. Impacto da terapia com corticosteróides nos resultados de pessoas com infecção por SARS-CoV-2, SARS-CoV ou MERS-CoV: uma revisão sistemática e meta-análise. **Leucemia**, v. 34, n. 1, p. 1503-1511, 2020.

LIU, Dora et al. Um guia prático para o monitoramento e manejo das complicações da terapia com corticosteroides sistêmicos. **Alergia, Asma e Imunologia Clínica**, v. 9, n. 30, 2013.

MOURA, Janaína Matos. Indication of azithromycin in the treatment of COVID-19: literature review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 6, p. 56547-56556, 2021.

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

MAHMOUD, Dina B.; SHITU, Zayyanu; MOSTAFA, Ahmed. Drug repurposing of nitazoxanide: can it be an effective therapy for COVID-19?. **J Genet Eng Biotechnol**, v. 18, n. 35, 2020.

MEHTA, P. et al. COVID-19: considere síndromes de tempestade de citocinas e imunossupressão. **Lanceta**, v. 395, n.1, p. 1033-1034, 2020.

MATSUYAMA, Toshifumi et al. An aberrant STAT pathway is central to COVID-19. **Cell Death Differ**, v. 27, n. 12, p. 3209-3225, 2020.

NITULESCU, George Mihai et al. Comprehensive analysis of drugs to treat SARS-CoV-2 infection: Mechanistic insights into current COVID-19 therapies (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 46, n. 2, p. 467-488, 2020.

POPP, Maria et al. Ivermectina para prevenir e tratar COVID-19. **Cochrane Library**, v.7, n. 7, 2021.

PLANTONE, Domenico; KOUDRIAVTSEVA, Tatiana. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. **Clin Drug Investig**, v. 38, n. 8, p. 653-671, 2018.

QUINCHO-LOPEZ, Álvaro et al. (2021) Self-medication practices to prevent or manage COVID-19: A systematic review. **PLOS ONE**, v. 16, n.11, 2021.

RAHMAN, Sayeeda et al. Epidemiologia, patogênese, apresentações clínicas, diagnóstico e tratamento de COVID-19: uma revisão das evidências atuais. **Expert Rev Clin Pharmacol**, v. 14, n. 5, p. 601-621, 2021.

RUIZ-IRASTORZA, G. et al. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. **Ann Rheum Dis**, v. 69, n. 1, p. 20-28, 2010.

ROCCO, Patricia RM et al. Uso precoce de nitazoxanida na doença leve de COVID-19: estudo randomizado controlado por placebo. **O jornal respiratório europeu**, v. 58, n. 1, 2021.

RIBEIRO, Caroline Madalena; CORREA, Flávia de Miranda; MIGOWSKI, Arn. Efeitos de curto prazo da pandemia de COVID-19 na realização de procedimentos de rastreamento, investigação diagnóstica e tratamento do câncer no Brasil: estudo descritivo, 2019-2020. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.31, n. 1, 2022.

RECOVERY Collaborative Group et al. Dexametasona em pacientes hospitalizados com Covid-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 8, p. 693-704, 2021.

SHARMA, Anshika; FAROUK, Isra Ahmad; LAL, Sunil Kumar. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. **Viruses**, v.13, n. 2, p. 202, 2021.

SINGH, B. et al. Cloroquina ou hidroxicloroquina para prevenção e tratamento de COVID-19. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2021.

SANTOS-PINTO, Cláudia Du Bocage; MIRANDA, Elaine Silva;
OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa. O "kit-covid" e o Programa Farmácia

Popular do Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 37, n. 2, 2021.

PRICE, David B. et al. Resultados adversos do início de corticosteróides sistêmicos para asma: estudo observacional de longo prazo. **Jornal de asma e alergia**, v. 11, n. 1, p. 193-204, 2018.

ŞİMŞEK-YAVUZ, Serap; ÇELIKYURT, Feride Ipek Komsuoğlu. Uma atualização do tratamento antiviral do COVID-19. **Jornal turco de ciências médicas**, v. 51, n.1, p. 3372-3390, 2021.

SHIRAZI, Farshad M. et al. Reaproveitando o medicamento, ivermectina, no COVID-19: pontos de vista toxicológicos. **Revista Europeia de Pesquisa Médica**, v. 27, n. 1, p. 21. 5, 2022.

SMAIL, Shukur Wasman et al. Inflamação, imunidade e potencial terapia alvo do SARS-COV-2: uma revisão de análise de escala total." **Toxicologia alimentar e química: uma revista internacional publicada pela British Industrial Biological Research Association**, v. 150, n. 1, 2021.

SCHOLZ, Jaqueline Ribeiro et al. COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora de Angiotensina 2 e Nicotina: Qual é a Inter-relação?. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 115, n. 4, p. 708-711, 2020.

SCHUETZ, Philipp et al., Efeito de um curso de 14 dias de corticosteróides sistêmicos no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em pacientes com exacerbação aguda de doença pulmonar obstrutiva crônica. **BMC Pulm Med**, v. 8, n. 1, 2008.

TRIGG, Chris R et al. Uma revisão abrangente das características virais, transmissão, fisiopatologia, resposta imune e gerenciamento de SARS-CoV-2 e COVID-19 como base para controlar a pandemia. **Fronteiras em imunologia**, v. 12, 2021.

TAY, Matthew Zirui et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nat Rev Immunol**, v. 20, n. 1, p. 363-374, 2020.

VARATHARAJ, Aravinthan; GALEA, Ian. The blood-brain barrier in systemic inflammation. **Brain, Behavior, and immunity**, v. 60, n. 1, p. 1-12, 2017.

WALLS, Alexandra C et al. Estrutura, função e antigenicidade da glicoproteína SARS-CoV-2 Spike. **Célula**, v. 181, n. 2, p. 281-292, 2020.

WALJEE, Akbar K. et al. Uso a curto prazo de corticosteróides orais e danos relacionados entre adultos nos Estados Unidos: estudo de coorte de base populacional. **The BMJ**, v. 357, n. 1, p. 1415, 2017.

XU, Xiao-Wei et al. Descobertas clínicas em um grupo de pacientes infectados com o novo coronavírus de 2019 (SARS-Cov-2) fora de Wuhan, China: série de casos retrospectiva. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 368, 2020.

ZHOU, Peng et al. Um surto de pneumonia associado a um novo coronavírus de provável origem de morcego. **Natureza**,v.579, n. 1, p. 270-273, 2020.