

CADERNOS ESP. CEARÁ.
2020, JAN. JUN.; 14(1)
PÁGS. 30 - 37
ISSN: 1808-7329/1809-0893

ARTIGO ORIGINAL

AUTORES

✍ *Fernanda França Cabral*

Especialista em Assistência Farmacêutica pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), Coordenadora da Coordenadoria de Políticas de Assistência Farmacêutica da SESA/CE.

✍ *Maíra Barroso Pereira*

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Ceará (UFC), Assessora Técnica da Coordenadoria de Políticas de Assistência Farmacêutica da SESA/CE.

✍ *Karla Deisy Morais Borges*

Mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC), Orientadora da Célula de Assistência Farmacêutica da SESA/CE.

✍ *Ana Cláudia de Brito Passos*

Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Ceará (UFC), Farmacêutica do Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM).

✍ *Eudiana Vale Francelino*

Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal do Ceará (UFC), Farmacêutica do (GPUIM).

✍ *Mirian Parente Monteiro*

Professora titular do Departamento de Farmácia (DEFA), Coordenadora do (GPUIM) da Universidade Federal do Ceará (UFC).

✍ *Paulo Sérgio Dourado Arrais*

Professor titular do Departamento de Farmácia (DEFA) e da Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará

Contato do Autor Principal

fernanda.cabral@saude.ce.gov.br

Informações de Publicação

Enviado: 06/06/2020
Aceito para Publicar: 26/06/2020
Publicado: 22/07/2020



EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS NO TRATAMENTO DA COVID-19 NO CEARÁ

*ADVERSE EVENTS TO MEDICINES IN THE TREATMENT OF
COVID-19 IN CEARÁ*

*EVENTOS ADVERSOS A MEDICAMENTOS EN EL
TRATAMIENTO DE COVID-19 EN CEARÁ*

RESUMO

O manejo farmacológico dos pacientes com COVID-19 é objeto de investigação e controvérsias. A monitorização do uso e dos eventos adversos aos medicamentos (EAM) podem resultar na redução de danos e evitar possíveis desperdícios financeiros. O trabalho tem por objetivo avaliar o uso e as notificações de EAM no tratamento da COVID-19 em pacientes internados no Estado do Ceará. Estudo transversal da análise das notificações do uso e EAM da cloroquina e hidroxiclороquina, registradas em banco de dados da Secretaria da Saúde do Ceará, no período de abril a maio de 2020. A pesquisa mostrou que foram notificados 996 usos de hidroxiclороquina (ou cloroquina). A maioria dos pacientes estavam internados em hospitais públicos (67,9%), com 29,2% na UTI. A maioria era do sexo masculino (57,3%), com idade igual ou maior que 60 anos (57,4%) e apresentava uma ou mais comorbidades (71,8%). Apenas 46,3% realizou ECG antes de iniciar o tratamento. Do total, 182 (18,3%) apresentaram pelo menos um EAM. Destes, 71,4% tratavam da notificação de um EAM, 26,4% de dois e 2,2% de três. O trabalho aponta para a necessidade de fortalecer as práticas de farmacovigilância e implementar a cultura do monitoramento do uso nas novas tecnologias em saúde.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Notificação; Farmacovigilância; Eventos Adversos; Cloroquina.

ABSTRACT

The pharmacological management of patients with COVID-19 has been subject of investigation and controversy. Monitoring the use of drugs and their adverse reactions (DAR) can result in the reduction of personal injuries and avoid possible economic costs. This work aims to evaluate the use of drugs and DAR notifications in the treatment of COVID-19, in patients hospitalized in the State of Ceará. It consists of a cross-sectional study of the use and DAR notifications of chloroquine and hydroxychloroquine, registered in the database of Ceara State Department of Health, from April to May 2020. This research was based on 996 reported uses of hydroxychloroquine (or chloroquine). Most patients were admitted to public hospitals (67.9%), 29.2% of them admitted to ICU. Most patients were male (57.3%), aged 60 years or older (57.4%) and had one or more comorbidities (71.8%). Only 46.3% underwent an electrocardiogram (ECG) before starting the treatment. Of the total, 182 (18.3%) had at least one DAR. Of these, 71.4% reported one DAR, 26.4% reported two, and 2.2% reported three. This work points to the need to strengthen pharmacovigilance practices and the implementation of monitoring the use of new health technologies.

KEYWORDS: COVID-19; Notifications; Pharmacovigilance; Drug Adverse Reactions; Chloroquine.

RESUMEN

El manejo farmacológico de los pacientes con COVID-19 es tema de investigación y discusión. Monitorar el uso y los eventos adversos a medicamentos (EAM) puede reducir lesiones y evitar posibles pérdidas financieras. Este trabajo tiene como objetivo evaluar el uso y las notificaciones de EAM en el tratamiento de COVID-19, en pacientes hospitalizados en el Estado de Ceará. Es un estudio transversal del análisis de las notificaciones del uso y de EAM de cloroquina e hidroxiclороquina, registrados en la base de datos de la Secretaria de Salud de Ceará, abril y mayo de 2020. La investigación mostró que fueron reportados 996 usos de hidroxiclороquina (o cloroquina). La mayoría de los pacientes ingresaron en hospitales públicos (67,9%), con 29,2% en UTI. La mayoría eran hombres (57,3%), mayores de 60 años (57,4%) y tenían una o más comorbidades (71,8%). Solamente 46,3% se sometieron a un ECG antes de empezar el tratamiento. Del total, 182 (18,3%) presentaron por lo menos 1 EAM. Entre ellos, 71,4% correspondían a la notificación de uno EAM, 26,4% de dos y 2,2% de tres. Este trabajo destaca la necesidad de fortalecer las prácticas de farmacovigilancia e implementar la cultura de monitoreo del uso en nuevas tecnologías en salud.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; Notificación; Farmacovigilancia; Eventos Adversos; Cloroquina.

INTRODUÇÃO

O aparecimento de um novo coronavírus na cidade de Wuhan, China, província de Hubei, chamado de SARS-CoV-2 ou COVID-19, é um dos maiores desafios da saúde nos últimos tempos. Alastrou-se por todo o mundo, tendo a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarado a doença como uma emergência de saúde pública global¹.

No mundo, até o dia 26 de maio de 2020, foram confirmados 5.370.375 casos de COVID-19 e 344.454 óbitos, representando uma taxa de letalidade de 6,4%. No Brasil, até 25 de maio de 2020, foram confirmados 374.898 casos, 23.473 óbitos, com taxa de letalidade de 6,3%². No estado do Ceará, até 31 de maio, foram confirmados 54.616 casos, com 53.070 casos em investigação, 34.773 casos recuperados, 3.484 óbitos e taxa de letalidade de 6,4%³.

O manejo farmacológico dos pacientes com COVID-19 tem sido objeto de investigação e controvérsias. Dentre os medicamentos que estão sendo utilizados pelos pacientes com maior frequência, com pouca evidência de eficácia e estudos ainda inconclusivos, estão os derivados da quinina (cloroquina e hidroxicloroquina), que têm gerado maior número de publicações científicas e não científicas, como também debates políticos⁴⁻¹¹.

A cloroquina e o seu análogo hidroxicloroquina clinicamente são indicados para o tratamento das doenças artrite reumatoide e artrite reumatoide juvenil (inflamação crônica das articulações), lúpus eritematoso sistêmico e discoide. As apresentações farmacêuticas da cloroquina variam entre 50mg a 150mg, e da hidroxicloroquina é de 400mg, ambos administrados pela via oral, podendo se distribuir extensamente pelos tecidos. São metabolizados pelo complexo de isoenzimas CYP do fígado, com meia-vida de eliminação por volta de 60 dias (cloroquina) e 50 dias (hidroxicloroquina), com depuração predominantemente renal¹².

Com a confirmação dos primeiros casos no Ceará, em 15 de março, a SESA, baseada no debate entre especialistas de diversas áreas, publicou a Portaria Nº 298/2020 em 23 de março, com orientações para o uso de fármacos experimentais para a COVID-19, incluindo os medicamentos hidroxicloroquina (sulfato), cloroquina (difosfato) e azitromicina para o tratamento de pacientes internados nos serviços de saúde públicos e privados com a forma grave de infecção pelo novo Coronavírus (SARS-COV-2). Suas atualizações foram pautadas em orientações técnicas embasadas nas melhores evidências¹³⁻¹⁵.

Os estabelecimentos que receberam cloroquina/hidroxicloroquina foram hospitais, preferencialmente com plano de contingência para COVID-19 e Unidades de Pronto Atendimento (UPAs), com especial atenção para prolongamento do intervalo QT, enzimas cardíacas elevadas e distúrbios hidroeletrólíticos importantes¹⁶⁻¹⁷.

Tendo em vista a estreita margem terapêutica de cloroquina e hidroxicloroquina e seus possíveis efeitos adversos (prolongamento do intervalo QT, enzimas cardíacas elevadas e distúrbios hidroeletrólíticos importantes)¹⁶⁻¹⁷, a SESA publicou a Nota Técnica Nº 04, de 12 de abril, em que orienta os profissionais da saúde para a necessidade de notificar o uso e as suspeitas de reações adversas aos medicamentos hidroxicloroquina e cloroquina¹⁸⁻²⁰.

O Ministério da Saúde (MS) também disponibilizou a cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves da COVID-19, em pacientes hospitalizados^{1, 12} e um documento com as orientações para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19, incluídas a cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina, conforme a classificação dos sinais e sintomas²¹.

Em 25 de maio, a SESA mudou sua posição sobre o tratamento, não recomendando a prescrição rotineira de cloroquina e hidroxicloroquina para pacientes hospitalizados com base em estudos científicos²².

Diante desse contexto, se torna importante o monitoramento do uso desses medicamentos distribuídos pela SESA, pois permitirá identificar suas possíveis reações adversas²³⁻²⁶. O presente trabalho tem por objetivo avaliar o uso e as notificações de eventos adversos a medicamentos utilizados no tratamento da COVID-19, a partir dos dados de pacientes internados no Estado do Ceará.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal com a finalidade de analisar as notificações do uso e dos eventos adversos dos medicamentos cloroquina e hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19, por pacientes internados nos hospitais e UPAS, registradas em banco de dados da SESA, no período de abril a maio de 2020.

A SESA, por meio da Coordenadoria de Políticas de Assistência Farmacêutica (COPAF), criou, no *google forms*, o formulário eletrônico de notificação e o disponibilizou na plataforma digital no *site: coronavirus.ceara.gov.br/profissional*, para que todos os profissionais de saúde pudessem participar do processo de monitoramento do uso e de notificação da suspeita das reações adversas dos medicamentos cloroquina ou hidroxicloroquina.

No formulário constam informações sobre o notificador (nome; profissão; telefone para contato), a instituição (tipo; nome da instituição), o paciente (nome; prontuário; local de internação/acomodação; sexo; raça; idade), sua condição de saúde (comorbidades; caso suspeito ou confirmado de COVID-19); realização de ECG antes de iniciar o tratamento, sobre o uso dos

medicamentos (medicamentos usados; dose; posologia; duração do tratamento), os eventos adversos (eventos observados; data do surgimento do evento adverso; desaparecimento do evento com a suspensão do tratamento).

No presente trabalho considerou-se a definição de evento adverso a medicamentos (EAM) da OMS: “qualquer ocorrência médica indesejável que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, sem necessariamente possuir uma relação causal com este tratamento”²⁷.

As informações coletadas foram armazenadas em banco de dados e para análise foi gerada uma planilha no Excel® e os dados foram analisados pelo programa SPSS versão 18.0, apresentados na forma de frequências absoluta e relativa. Para verificar associação entre EAM e as variáveis demográficas, institucionais e de condições de saúde, utilizou-se o teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher, com nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

A pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética da Escola de Saúde Pública do Ceará por meio do parecer nº 4.068.911 e respeitou os aspectos éticos de acordo com a Resolução nº 466/2012, que trata sobre a realização de pesquisa envolvendo seres humanos²⁸.

RESULTADOS

No período de abril a maio de 2020, foram notificados 996 usos de hidroxicloroquina (ou cloroquina) e azitromicina no tratamento de pacientes internados com COVID-19 no Ceará. Pelo relatado nas notificações, outros medicamentos foram introduzidos, possivelmente devido ao agravamento do quadro ou ao aparecimento de novos sinais e sintomas que mereceram tratamento de suporte.

A maioria dos casos foram reportados por farmacêuticos (98,8%). Os usuários, majoritariamente, estavam internados em hospitais públicos (67,6%) e UPAS (29,2%). No geral, 29,2% dos pacientes estavam na UTI (Tabela 1).

A maioria dos pacientes eram do sexo masculino (57,3%), com idade igual ou maior que 60 anos (57,4%), apresentando uma ou mais comorbidades (71,8%), com destaque para as doenças crônicas, principalmente cardiovasculares, como hipertensão, associado ou não ao diabetes, e outras condições de saúde graves. Apenas 34,4% dos pacientes tinham o teste para COVID-19 confirmado e 46,3% realizou ECG antes de iniciar o tratamento (Tabela 2). Sete dos pacientes eram gestantes. Quanto ao item Raça, este foi inexpressivamente registrado, não sendo possível listá-lo.

Tabela 1 – Características das notificações, segundo notificador, instituição de origem e local da internação. Ceará, 2020.

Variáveis	N	%
Notificador		
Farmacêutico	984	98,8
Enfermeiro	6	0,6
Médico	6	0,6
Tipo de instituição		
Hospital público	673	67,6
UPA	291	29,2
Hospital particular	28	2,8
Hospital filantrópico	4	0,4
Local internação		
Enfermaria	353	35,4
Observação UPA	308	30,9
UTI	291	29,2
Quarto individual	44	4,4

Fonte: SESA-CE

Tabela 2 – Características dos pacientes, segundo sexo, faixa etária e condições de saúde. Ceará, 2020.

Variável	N	%
Sexo		
Masculino	571	57,3
Feminino	425	42,7
Faixa etária		
10-19	6	0,6
20-39	108	10,8
40-59	311	31,2
60-79	434	43,6
80+	137	13,8
Comorbidade		
Sim	715	71,8
Não	281	28,2
Covid-19		
Confirmado	343	34,4
Suspeito	653	65,6
ECG antes de iniciar tratamento		
Sim	461	46,3
Não	535	53,7

Fonte: SESA-CE

Dos 996 casos notificados, 182 (18,3%) apresentaram pelo menos um evento adverso no período do estudo. Destes, 71,4% tratavam da notificação de um EAM, 26,4% de dois e 2,2% de três EAM. No geral foram identificados 238 eventos.

A insuficiência renal de forma isolada (48,4%) e combinada com insuficiência hepática (20,0%) foram os eventos adversos mais relatados, seguido do prolongamento do intervalo QT (11,0%) e insuficiência hepática (11,0%). Em três casos notificados, o paciente apresentou prolongamento do intervalo QT, insuficiência renal e insuficiência hepática (Tabela 3). Das gestantes internadas, uma apresentou prurido, tontura e turvação visual, e outra insuficiência renal.

Para a grande maioria dos casos não houve registros detalhados quanto ao início dos eventos adversos e se os mesmos desapareceram após a suspensão do tratamento.

Tabela 3 – Descrição dos eventos adversos a medicamentos descritos nas notificações. Ceará, 2020. (N=182)

Evento adverso	N	%
Insuficiência Renal	88	48,4
Insuficiência Renal e Hepática	36	20,0
Prolongamento do intervalo do QT	20	11,0
Insuficiência Hepática	20	11,0
Prolongamento do intervalo QT, Insuficiência Renal	08	4,4
Prolongamento do intervalo QT, Insuficiência renal e hepática	03	1,6
Prolongamento do intervalo QT, Insuficiência Hepática	02	1,1
Bradicardia	01	0,5
Taquicardia ventricular	01	0,5
Prolongamento do intervalo QT, Sopros	01	0,5
Insuficiência Hepática, ALT	01	0,5
Prurido, tontura, turvação visual	01	0,5

Fonte: SESA-CE

O sexo masculino (66,7%) e as faixas etárias entre 40 e 59 anos (37,8%) e 60 a 79 anos (36,1%) foram as mais afetadas pelos EAM. A faixa entre 20 a 39 anos respondeu por 13,9% da situação, a idade maior ou igual a 80 por 11,1% e de 10 a 19 anos por 1,1%.

Dos pacientes que apresentaram prolongamento do intervalo QT (n=34), apenas 58,8% haviam realizado ECG antes de iniciar o tratamento com hidroxicloroquina (ou cloroquina).

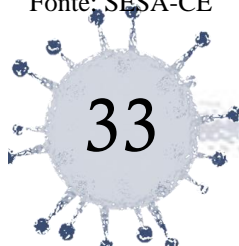
Conforme a tabela 4, o sexo masculino teve maior prevalência dos eventos adversos. Com relação à prevalência dos eventos adversos a medicamentos, segundo a faixa etária, observou-se prevalência semelhantes do prolongamento do intervalo QT em pelo menos três das faixas etárias, com exceção da faixa entre 10 e 19 anos e 20-39 anos. A prevalência da insuficiência hepática aumenta conforme diminui a faixa etária, enquanto na prevalência da insuficiência renal, observou-se uma tendência de comportamento semelhante (Tabela 4).

No tocante à prevalência dos eventos, conforme a presença de comorbidades, observou-se maior número de eventos entre indivíduos que apresentavam uma ou mais comorbidades. Entretanto, essa diferença só é estatisticamente significativa nos casos relativos à insuficiência renal (p=0,038) (Tabela 4).

Tabela 4 – Prevalência dos Eventos Adversos a Medicamentos segundo sexo e faixa etária. Ceará, 2020.

Variáveis	Eventos Adversos a Medicamentos			
	Prolongamento do intervalo QT	Insuficiência Renal	Insuficiência Hepática	Outros eventos
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Sexo				
Feminino	9 (2,1)	49 (11,5)	20 (4,7)	1 (0,2)
Masculino	25 (4,4)	86 (15,1)	42 (7,4)	4 (0,7)
Faixa Etária				
10-19	-	1 (16,7)	1 (16,7)	1 (16,7)
20-39	3 (2,8)	17 (15,7)	14 (13,0)	2 (1,9)
40-59	11 (3,5)	49 (15,8)	25 (8,0)	-
60-79	15 (3,5)	49 (11,3)	19 (4,4)	1 (0,2)
80+	5 (3,6)	19 (13,9)	3 (2,2)	1 (0,7)
Comorbidade				
Não	8 (2,8)	28 (10,0)	16 (5,7)	2 (0,7)
Sim	26 (3,6)	107 (15,0)	46 (6,4)	3 (0,4)

Fonte: SESA-CE



Com relação a distribuição dos EAM, conforme local de internação (Tabela 5), observou-se que os casos de prolongamento do intervalo QT, insuficiência renal e hepática ocorreram principalmente entre os pacientes internados na UTI, respectivamente em 44,1%, 54,8% e 53,2%.

Tabela 5 - Distribuição dos EAM conforme local de internação. Ceará, 2020.

Local Internação/ EAM	Enfermaria N (%)	Observação UPA N (%)	Quarto individual N (%)	UTI N (%)
Prolongamento do intervalo QT	11 (32,4)	5 (14,7)	3 (8,8)	15 (44,1)
Insuficiência Renal	51 (37,8)	10 (7,4)	-	74 (54,8)
Insuficiência Hepática	26 (41,9)	3 (4,8)	-	33 (53,2)
Outros EAM	2 (40,0)	-	1 (20,0)	2 (40,0)

Fonte: SESA/CE

DISCUSSÃO

As características da população relacionadas aos casos notificados não diferem daquelas relatadas em boletim da Secretaria de Saúde, no qual consta a ocorrência de 4.418 internações. De todas as internações efetuadas no Ceará, até 26 de maio de 2020, o sexo masculino (58,3%), as pessoas com idade superior a 60 anos (41,5%) e as que apresentavam doenças crônicas (79,9%) foram as mais acometidas pela COVID-19²⁰.

Considerando o número de casos registrados no presente trabalho, observa-se que, em relação a notificação do uso e dos eventos adversos a medicamentos utilizados no tratamento da COVID-19, em pacientes internados no Estado do Ceará, percebe-se uma significativa subnotificação de casos, apesar das recomendações da Nota Técnica N° 04, de 12 de abril, expedida pela SESA²⁰. Esse fato nos chama a atenção para as incertezas no uso dos medicamentos para manejo da COVID-19.

Constitui-se, portanto, um desafio para os profissionais de saúde o reconhecimento da importância das notificações, bem como sua incorporação na sua prática diária²⁹.

Quanto ao perfil do notificador, verificou-se que a grande maioria dos casos foram reportados por farmacêuticos, seguindo a orientação que foi dada pela SESA, de que o preenchimento do formulário fosse realizado preferencialmente pelo profissional farmacêutico²⁰. Essa atribuição é justificada pelo fato de que o farmacêutico está entre os profissionais de saúde mais envolvidos nas ações da farmacovigilância.

No Ceará, a implementação do Sistema Estadual de Farmacovigilância foi uma parceria entre SESA e o Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) do Departamento de Farmácia da UFC, que em novembro de 1996 criou o Centro de Farmacovigilância do Ceará (CEFACE). O CEFACE foi responsável pelo desenvolvimento da metodologia de trabalho adequada a nossa realidade, criando a ficha de notificação espontânea de casos suspeitos de reação adversa a medicamentos, a base de dados, os procedimentos para análise das notificações, treinamento dos estudantes e farmacêuticos na investigação de reações adversas a medicamentos e a divulgação do centro³⁰.

No que diz respeito às subnotificações, diversos fatores contribuem para este cenário, como o receio dos profissionais de que o reconhecimento de eventos adversos possa estar associado à sua competência e os coloque sob risco de processo legal; a falta de tempo para preenchimento da documentação necessária e a frágil percepção e compreensão sobre os eventos ocorridos^{29,31}.

Em relação ao local onde ocorreram as notificações, a maioria dos usuários estavam internados em hospitais públicos, destacando-se ainda um percentual que se encontrava em UTI. Neste último, a situação é semelhante ao estudo de Huang e colaboradores³².

Sobre o perfil dos pacientes envolvidos nas notificações, a maioria era do sexo masculino, semelhante a outros estudos internacionais³²⁻³⁵, com idade igual ou maior que 60 anos e com uma ou mais comorbidades, corroborando com os achados de Huang e colaboradores e de Gautret e colaboradores^{32,33,36}.

No estudo foram identificadas pacientes grávidas entre aqueles com notificações de uso dos medicamentos hidroxiquina (ou cloroquina). As características clínicas das gestantes que desenvolvem pneumonia por COVID-19 são semelhantes às de pacientes adultos não gestantes. Os dados na literatura científica ainda são limitados sobre mulheres grávidas com pneumonia por COVID-19, não havendo evidências de transmissão vertical naquelas que foram acometidas no terceiro trimestre de gestação^{37,38}.

Sobre os eventos adversos reportados nas notificações, o prolongamento do intervalo QT é uma das complicações mais notificadas. Uma revisão sistemática²⁵ relatou que aproximadamente 10% dos pacientes com COVID-19 tratados com esses

medicamentos desenvolveram prolongamento do intervalo QT, percentual menor do que foi encontrado no presente trabalho. Mesmo em regimes curtos do uso de hidroxicloroquina (ou cloroquina), o fármaco pode favorecer aparecimento de arritmias fatais como taquicardia ventricular e *torsades de pointes*²⁶. Sarayani e colaboradores (2020) relataram que o prolongamento do intervalo QT pode ser mais comum em pacientes gravemente doentes, com comprometimento da função renal ou do fígado, anormalidades nos eletrólitos e outras condições médicas³⁹.

No presente trabalho, a insuficiência renal e hepática foram os EAM mais reportadas de forma isolada ou associadas. De acordo com Cheng e colaboradores (2020), a incidência de anormalidades hepáticas aumenta significativamente após a infecção com COVID-19 e durante o curso da doença, o que pode ser indicativo do efeito da SARS-CoV-2 no fígado ou de efeitos colaterais dos medicamentos utilizados pelos pacientes. Além das lesões hepáticas, alguns artigos também relataram um aumento da incidência de lesão renal aguda após a COVID-19, que pode ser devido à presença de SARS-CoV-2, à inflamação induzida pela doença ou a um efeito sinérgico de ambos, nos rins⁴⁰⁻⁴². Segundo Rismanbaf e Zarei (2020), fígado e rins podem ser danificados em pacientes com COVID-19, o que pode dificultar o alcance da dose terapêutica dos medicamentos e aumentar o risco de reações adversas⁴³.

Como resultado, o monitoramento frequente e cuidadoso das funções hepáticas e renais em pacientes com COVID-19 pode levar ao diagnóstico precoce de distúrbios hepáticos e renais, além de ajudar a alcançar as concentrações terapêuticas ideais e reduzir o risco de reações adversas a medicamentos.

Para o acompanhamento dos riscos associados ao prolongamento do intervalo QT e outros problemas cardíacos que podem ser causados pelo uso da hidroxicloroquina (ou cloroquina), sozinho ou associado com a azitromicina, a realização do ECG é fundamental. Entretanto, verificou-se que pouco mais da metade dos pacientes realizaram este procedimento, denotando a ausência de monitoramento regular da função cardíaca, contrariando as recomendações quanto ao uso desses medicamentos¹⁹.

De maneira interessante, encontrou-se neste estudo gestantes em uso dos antimaláricos e relato de eventos adversos do tipo prurido, tontura e turvação visual e outra insuficiência renal. No entanto, Panahi e colaboradores (2020) relatam que o tratamento com antibióticos e antivirais, tanto para a mãe quanto para o recém-nascido, só deve ser iniciado após o parto³⁸.

A criação de um formulário de monitoramento do uso e de registro de eventos adversos a medicamentos, elaborada na urgência das ações suscitadas pela pandemia de COVID-19, foi pensada como um instrumento de auxílio para acompanhar o uso dos medicamentos que naquele momento estavam em uso nas unidades de saúde para tratamento da infecção viral. Sabe-se que ainda há muito o que melhorar não só no tocante aos elementos que constituem o formulário, mas também quanto à capacitação dos profissionais de saúde, com destaque para os farmacêuticos, devido à grande proximidade com as questões dos medicamentos, no sentido de procederem a coleta adequada dos dados, bem como no entendimento de que essas ações ajudarão a nortear o uso de medicamentos ainda não definidos como efetivos contra essa infecção viral. Os dados deste estudo apontaram fragilidades no correto preenchimento das informações, reforçando a necessidade de melhora na qualidade dos registros, o que poderia ser minimizado com capacitações e treinamentos dos profissionais.

Identificar e reunir evidências consistentes sobre as associações entre o uso de medicamentos e a ocorrência de eventos adversos pode ajudar na construção de inferências de causalidade, tomando-se como referência o elo etiológico entre a exposição ao medicamento e um evento adverso. Tais evidências podem fundamentar processos decisórios em vigilância sanitária⁴⁴.

CONCLUSÃO

A experiência da utilização de medicamentos não conhecidos na sua finalidade de tratar a COVID-19 propicia uma oportunidade para o exercício do uso racional de medicamentos, na medida em que podem ser definidos doses e esquemas posológicos mais adequados aos pacientes, tendo como base a informação baseada na melhor evidência disponível. Além disso, a monitorização do uso e o acompanhamento das reações adversas aos medicamentos podem resultar na redução de danos pessoais e evitar possíveis desperdícios financeiros.

O presente trabalho aponta para a necessidade de fortalecer as práticas de farmacovigilância, implementar a cultura do monitoramento do uso nas novas tecnologias em saúde e o registro das notificações de eventos adversos.

Monitorizar a segurança dos medicamentos é uma forma de encorajar os profissionais da saúde a assumirem responsabilidade mais completa na utilização dos medicamentos e aumentar a confiança dos pacientes e seus familiares quanto ao uso dos medicamentos, contribuindo para melhoria da efetividade clínica.

Para que ocorra o melhor monitoramento do uso e dos eventos adversos a medicamentos faz-se necessário a educação e a capacitação dos profissionais da saúde no tocante à segurança do paciente, sendo necessário que as experiências clínicas relacionadas com a segurança do uso de medicamentos estejam próximas às pesquisas e políticas de saúde, possibilitando que todo esse conjunto de ações contribuam para tornar efetiva a atenção do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE). Versão 1 da Diretriz para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
2. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (CE). Boletim Epidemiológico N° 27. Doença pelo novo coronavírus (COVID-19), de 26 de maio de 2020. Disponível em: <<https://coronavirus.ceara.gov.br/project/boletim-epidemiologico-no-27-de-26-de-maio-de-2020/>>.
3. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará (CE). Painel de indicadores INTEGRASUS. Disponível em: <<https://indicadores.integrasmus.saude.ce.gov.br/indicadores/indicadores-coronavirus/coronavirus-ceara>>. Acesso em 02 junho 2020.
4. Sanders JM, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*. 2020;323(18):1824-1836.
5. Roberts DM, Bennet A. COVID-19 and the quality use of medicines: evidence, risks and fads. DOI: 10.18773/austprescr.2020.031. Disponível em: <<https://www.nps.org.au/assets/ER-05.05.20-COVID-and-QUM-Softproof-v3.pdf>>.
6. Noël F, Lima J. Pharmacological aspects and clues for the rational use of Chloroquine/Hydroxychloroquine facing the therapeutic challenges of COVID-19 pandemic. *Lat Am J Clin Sci Med Technol*. 2020;2:28-34.
7. Pereira BB. Challenges and cares to promote rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in the management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a timely review. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 2020;1-5.
8. Pastic KA, et al. Hydroxychloroquine and chloroquine for treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19). In: *Open Forum Infectious Diseases*. US: Oxford University Press; 2020.
9. Cortegiani A, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of critical care*; 2020.
10. Chowdhury MDS, Rathod J, Gernsheimer J. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19. *Academic Emergency Medicine*; 2020.
11. Kapoor KM, Kapoor A. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection-A Systematic Literature Review. *Medrxiv*; 2020.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégico (SCTIE). Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF). Nota Informativa N° 6/2020-DAF/SCTIE/MS. Atualiza informações sobre o Uso da Cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19, ficando revogada a Nota Informativa N° 5/2020-DAF/SCTIE/MS, datada de 27 de março de 2020. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
13. CEARÁ. Portaria N° 298/2020 da Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, com as orientações para o uso de drogas experimentais para o COVID-19. Diário Oficial do Estado, de 23 de março de 2020. Disponível em: <https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2020/02/NOTA-TECNICA-DISTRIBUICAO-E-FLUXO-DE-ACESSO-HDC-CLOROQUINA_V3.pdf>.
14. CEARÁ. Portaria N° 403/2020 da Secretaria da Saúde do Estado do Ceará, com as orientações para o uso de drogas experimentais para o COVID-19. Diário Oficial do Estado, de 16 de abril de 2020. Disponível em: <https://coronavirus.ceara.gov.br/wp-content/uploads/2020/04/Portaria_403-2020_Drogas_experimentais_16042020.pdf>.
15. CEARÁ. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. Nota Técnica sobre o uso das medicações Hidroxicloroquina e Cloroquina como drogas experimentais para tratamento da COVID-19, de 23 de abril de 2020. Disponível em: <<https://coronavirus.ceara.gov.br/project/nota-tecnica-traz-esclarecimentos-sobre-uso-da-hidroxicloroquina-e-cloroquina-como-drogas-experimentais/>>.
16. CEARÁ. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. Nota Técnica 03/2020 sobre a Distribuição e Fluxo de Acesso aos medicamentos Hidroxicloroquina e Cloroquina, de 06 de abril de 2020. Disponível em: <https://www.saude.ce.gov.br/wp-content/uploads/sites/9/2020/02/NOTA-TECNICA-DISTRIBUICAO-E-FLUXO-DE-ACESSO-HDC-CLOROQUINA_V3.pdf>.
17. CEARÁ. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. Nota Técnica 07/2020 sobre a Distribuição e Fluxo de Acesso aos medicamentos Hidroxicloroquina e Cloroquina, de 17 de abril de 2020. Disponível em: <https://coronavirus.ceara.gov.br/profissional/farmacovigilancia/>
18. Mehra MR, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *The Lancet*; 2020.
19. Asensio E, et al. Recomendações para a medição do intervalo QT durante o uso de medicamentos para o tratamento da infecção por covid-19. Sociedade Latino-Americana de Ritmo Cardíaco em colaboração com o Colégio Colombiano de Eletrofisiologia, Sociedade Argentina de Eletrofisiologia Cardíaca, Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas, Sociedade Mexicana de Eletrofisiologia Cardíaca; 2020.
20. CEARÁ. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. Nota Técnica 04/2020 sobre a notificação do uso e das reações adversas dos medicamentos Hidroxicloroquina e Cloroquina, de 12 de abril de 2020. Disponível em: <<https://coronavirus.ceara.gov.br/profissional/farmacovigilancia/>>.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Nota Informativa N° 9/2020-SE/GAB/SE/MS. Orientações para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19; 2020. Disponível em: <<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/21/Nota-informativa---Orienta---es-para-manuseio-medicamentoso-precoce-de-pacientes-com-diagn--stico-da-COVID-19.pdf>>.
22. CEARÁ. Secretaria da Saúde do Estado do Ceará. Nota Técnica sobre o Uso de Hidroxicloroquina e Cloroquina em pacientes hospitalizados, de 25 de maio de 2020. Disponível em: <<https://coronavirus.ceara.gov.br/project/nota-tecnica-esclarece-sobre-usos-da-de-hidroxicloroquina-e-cloroquina-em-pacientes-hospitalizados/>>.
23. Tang W, et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *MedRxiv*; 2020.
24. Patil VM, Singhal S, Masand N. A systematic review on use of aminoquinolines for the therapeutic management of COVID-19: Efficacy, safety and clinical trials. *Life Sciences*. 2020;117775.
25. Jankelson L, et al. QT prolongation, torsades de pointes and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm*; 2020.
26. Borba MGS, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA network open*. 2020;3(4): e208857.
27. Organização Mundial da Saúde. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância / Organização Mundial da Saúde – Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2005.
28. BRASIL. Conselho Nacional de Saúde (2013). Resolução n° 466, de 12 de dezembro de 2012. Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF; 2012.
29. Modesto ACF, Ferreira TXAM, Provini MP, Amaral RG, Lima DM. Reações adversas a medicamentos e farmacovigilância:

- conhecimentos e condutas de profissionais de saúde de um hospital da rede sentinela. *Rev Bras Educação Médica*. 2016;40(3):401-410.
30. Coelho HL, Arrais PSD, Gomes AP. Sistema de Farmacovigilância do Cear: Um ano de experiência. *Cad Saúde Pública*. 1999;15(3):631-640.
31. Siman AG, Cunha SGS, Brito MJM. A prática de notificação de eventos adversos em um hospital de ensino. *Rev Escola Enferm USP*. 2017;51.
32. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
33. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199-207.
34. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395:507-13.
35. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. In press.
36. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel medicine and infectious disease*; 2020.
37. Chen H, et al. "Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records." *The Lancet*. 2020;395:809-815.
38. Panahi L, Amiri M, Pouy S. Risks of novel coronavirus disease (COVID-19) in pregnancy; a narrative review. *Archives of Academic Emergency Medicine*. 2020;8(1).
39. Sarayani A, Cicali B, Henriksen CH, Brown JD. Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine [published online ahead of print, 2020 Apr 19]. *Res Social Adm Pharm*. 2020; S1551-7411(20)30391-0.
40. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*; 2020. Doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
41. Xu D, Zhang H, Gong H-y, Chen J-x, Ye J-q, Meng T, et al. Identification of a Potential Mechanism of Acute Kidney Injury During the Covid-19 Outbreak: A Study Based on Single-Cell Transcriptome Analysis; 2020.
42. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Intensive Care Med*. 2020;1-3.
43. Rismanbaf A, Zarei S. Liver and Kidney Injuries in COVID-19 and Their Effects on Drug Therapy; a Letter to Editor. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1). e17. Published 2020 Mar 9.
44. Mota DM; Kuchenbecker RS. Causalidade em farmacoepidemiologia e farmacovigilância: uma incursão teórica. *Rev Bras Epidemiologia*. 2017;20:475-486.