

# BOLETIM DE **FARMACO VIGILÂNCIA**

**EVENTOS ADVERSOS AOS MEDICAMENTOS  
UTILIZADOS DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19:  
DADOS DE REVISÕES SISTEMÁTICAS**

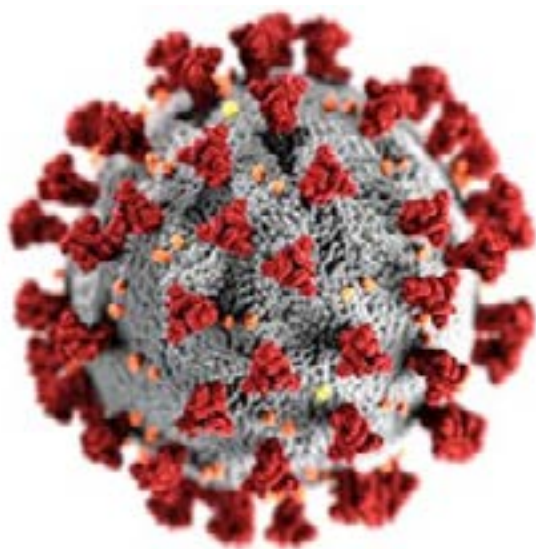
# 14

## APRESENTAÇÃO

A doença do coronavírus 2019 (COVID-19), provocada pelo coronavírus-2 causador de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), se espalhou pelo mundo na forma de uma pandemia global e, até o momento, nenhum medicamento apresentou comprovação de eficácia para o seu tratamento<sup>1</sup>.

A velocidade e o volume das pesquisas clínicas para a descoberta de medicamentos efetivos para tratar ou prevenir a COVID-19 aumentaram exponencialmente e vários estudos finalizados ou protocolos de estudos podem ser encontrados na literatura científica. Esses estudos, apesar de muitas vezes planejados para avaliar primordialmente a eficácia de medicamentos para COVID-19, constituem fontes heterogêneas de dados de segurança dos medicamentos, como ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais prospectivos e retrospectivos e notificações de suspeitas de eventos adversos<sup>2</sup>.

Neste boletim, serão discutidos os resultados das revisões sistemáticas presentes na literatura científica com dados de segurança dos medicamentos que estão sendo utilizados como profilaxia ou tratamento da COVID-19.



## O uso de medicamentos durante a pandemia

Diversos medicamentos estão sendo investigados para uso na COVID-19, desde antimaláricos até antivirais e imunomoduladores, com base em benefício potencial. Dessa forma, a população mundial está sendo exposta a medicamentos com limitada comprovação de eficácia e segurança para a doença do coronavírus<sup>1,2</sup>.

Um exemplo disso é o uso da hidroxicloroquina ou da cloroquina para a COVID-19. Uma pesquisa realizada pelo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) mostrou que novas prescrições de hidroxicloroquina/cloroquina (HCQ/CQ), por especialistas que tipicamente não prescrevem esses medicamentos para os seus pacientes, aumentaram de 1.143, em fevereiro de 2020, para 75.569 prescrições em março de 2020, um aumento de 80 vezes em relação a março de 2019 (antes de 2020, as prescrições desses especialistas contabilizavam menos de 2% das novas prescrições de HCQ/CQ)<sup>3</sup>.

O uso de medicamentos não aprovados para a COVID-19 enfatiza a necessidade da farmacovigilância para o monitoramento da segurança desses tratamentos. Para que as atividades de farmacovigilância sejam bem-sucedidas, gerando evidências de alta qualidade, é fundamental que dados robustos e de alta qualidade estejam disponíveis para a avaliação da relação benefício/risco dos medicamentos<sup>2</sup>.

O objetivo deste Boletim é realizar uma Revisão Sistemática da literatura para identificar os estudos publicados com os diferentes medicamentos que têm sido utilizados para tratamento ou profilaxia da COVID-19 e avaliar os eventos adversos que ocorreram durante esses estudos.



## Estudos sobre eventos adversos a medicamentos usados em COVID-19

Para verificar os estudos publicados na literatura científica sobre os eventos adversos aos medicamentos que têm sido utilizados como profilaxia ou tratamento da COVID-19, foi realizada uma busca por revisões sistemáticas nas bases de dados Medline (via Pubmed), Embase, The Cochrane Library e Lilacs.

As buscas foram realizadas no dia 12 de outubro de 2020 e as estratégias utilizadas, assim como o número de referências encontradas e selecionadas, se encontram em anexo a este Boletim. (Anexo I e Anexo II).

Ao final, foram incluídas neste boletim 8 revisões sistemáticas: seis sobre hidroxicloroquina/cloroquina; uma sobre lopinavir/ritonavir; e uma sobre corticosteroides (Quadro 5), cujas características encontram-se no Quadro 6 em Anexo a este boletim (Anexo II). Seus resultados serão apresentados a seguir.

### Hidroxicloroquina ou Cloroquina (HCQ/CQ)

Na análise dos eventos adversos relacionados a HCQ/CQ foram incluídas 6 **revisões sistemáticas**, com ou sem **metanálise**. Os eventos adversos à HCQ/CQ observados em cada revisão e a síntese dos eventos adversos de todas as revisões estão apresentados no Quadro 1 e no Quadro 2, respectivamente.

**Quadro 1** - Eventos adversos observados com a Hidroxicloroquina ou Cloroquina em cada revisão selecionada

#### CHEN ET AL. (2020)

**HCQ versus placebo ou nenhum tratamento:** O risco de eventos adversos gerais e de eventos gastrointestinais foi maior com a HCQ do que com o grupo controle, mas não houve diferença entre os grupos no risco de eventos adversos cutâneos e subcutâneos, oftalmológicos e cardíacos, nem no risco de eventos adversos gerais quando considerados somente os pacientes que utilizaram doses diárias menores que 400mg. Também não houve diferença entre os grupos na proporção de pacientes que abandonaram os estudos devido aos eventos adversos. Apesar dos resultados apresentados, os autores consideraram a quantidade de pacientes incluídos nos estudos muito pequena para avaliar a segurança da HCQ na COVID-19. Além disso, como só foram considerados ECR, o tempo de acompanhamento dos pacientes foi muito curto para se observar eventos adversos que ocorrem em longo prazo<sup>12</sup>.

#### SARMA ET AL. (2020)

**HCQ versus tratamento padrão sem HCQ:** Os resultados da **metanálise** não mostraram diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de eventos adversos entre os grupos. Os eventos que ocorreram com a HCQ nesses estudos foram diarreia transitória, anormalidade na função hepática, erupção cutânea, dor de cabeça e náusea<sup>14</sup>.

Nos **estudos observacionais** em que a HCQ foi combinada com outros tratamentos, os eventos adversos observados foram náusea, vômito, diarreia, visão turva e alteração no ECG, com prolongamento do intervalo QT<sup>14</sup>.

Os autores relataram como limitações da revisão os números limitados de estudos clínicos e de participantes nesses estudos e a falta de detalhes sobre os tratamentos considerados como convencionais e utilizados nos grupos controles<sup>14</sup>.

#### FIOLET ET AL. (2020)

**HCQ/CQ associada ou não a azitromicina versus tratamento padrão:** Resultados da **metanálise** dos estudos mostraram aumento do risco de morte com o uso de HCQ associada a azitromicina<sup>15</sup>.

#### CORTEGIANI ET AL. (2020)

Os resultados de cada estudo foram apresentados de forma descritiva.

Os principais eventos adversos observados nos estudos foram:

- **HCQ:** gastrointestinais (3 estudos, incluindo diarreia), desidratação e visão turva (1 estudo), dor de cabeça (1 estudo), fadiga (1 estudo);
- **HCQ com ou sem azitromicina:** alterações no ECG (aumento do intervalo QT em 14 estudos, sendo que as alterações no ECG foram maiores com a associação HCQ + azitromicina); torsades de pointes (1 estudo com HCQ + azitromicina); arritmia (6 estudos); dor no peito (1 estudo); parada cardíaca (2 estudos); insuficiência renal aguda (1 estudo);
- **CQ:** gastrointestinais, pulmonares e dermatológicos (1 estudo) e alterações no ECG (prolongamento do intervalo QT; 1 estudo);
- **CQ em altas doses (1.200mg/dia por 10 dias) + azitromicina versus CQ em doses menores (900mg/dia no primeiro dia e 450mg/dia do segundo ao quinto dia) + azitromicina:** os pacientes utilizando as doses maiores de cloroquina apresentaram maiores taxas de mortalidade, de alterações no ECG, de taquicardia ventricular e de níveis de creatinina, quando comparados aos pacientes utilizando as doses menores, e por isso o estudo foi finalizado antes do tempo planejado (1 estudo realizado no Brasil)<sup>16</sup>.

### HERNANDEZ ET AL. (2020)

**HCQ versus tratamento sem HCQ:** Os **ensaios clínicos randomizados** incluídos mostraram aumentos na ocorrência de eventos adversos, principalmente de diarreia, com o uso da HCQ em relação aos grupos sem HCQ, mas não mostraram diferenças entre os grupos na ocorrência de alterações nos testes de função hepática, aumentos dos níveis de creatinina, erupção cutânea, dor de cabeça ou anemia.

**CQ versus tratamento sem CQ em ECR:** a CQ não foi associada com aumentos de erupção cutânea ou dor de cabeça, quando comparada aos grupos que não utilizaram cloroquina, entretanto em doses altas aumentou a probabilidade de ocorrência de anemia e de níveis séricos de creatinina, quando comparada às doses baixas.


**HCQ com ou sem azitromicina versus tratamento sem HCQ:** nos **estudos de coorte**, o uso de HCQ com ou sem azitromicina provocou aumentos no prolongamento do intervalo QT, em relação aos grupos que não utilizaram o medicamento.

**CQ versus tratamento sem CQ:** o uso de cloroquina causou aumentos no prolongamento do intervalo QT e na taquicardia ventricular, quando comparado ao uso de tratamento sem cloroquina.


Em cinco **séries de casos** com pacientes utilizando HCQ + azitromicina e em uma **série de casos** de pacientes utilizando cloroquina, os medicamentos provocaram prolongamentos no intervalo QT maiores que 500ms<sup>17</sup>.

**ECR:** ensaio clínico randomizado; **ECG:** eletrocardiograma; **CQ:** cloroquina; **HCQ:** hidroxicloroquina

### Quadro 2 - Eventos adversos observados com a hidroxicloroquina/cloroquina – Síntese dos dados de todos os estudos selecionados por tipo de evento adverso

Eventos adversos	Tratamento com HCQ/CQ versus tratamento sem HCQ/CQ
 Gerais	<p>Considerando todas as doses de HCQ: em Chen et al. houve aumento do risco de eventos adversos gerais com HCQ (DR = 0,15; IC 95% 0,07 a 0,23; P = 0,0002; I<sup>2</sup> = 48%)<sup>12</sup> e em Sarma et al. não houve diferença entre os grupos (OR = 2,19; IC 95% 0,59 a 8,18; I<sup>2</sup> = 0%)<sup>14</sup></p> <p>Considerando doses de HCQ &gt; 400mg: aumento de eventos adversos gerais com HCQ (DR = 0,19; IC 95% 0,14 a 0,24; P &lt; 0,00001; I<sup>2</sup> = 0%)<sup>12</sup>;</p> <p>Considerando o grupo com doses de HCQ &lt; 400mg: não houve diferença entre os grupos (DR = 0,06; IC 95% -0,03 a 0,16; P = 0,19; I<sup>2</sup> = 0%)<sup>12</sup></p> <p><b>Estudos observacionais</b> mostraram aumento dos eventos adversos gerais com o uso de HCQ<sup>17</sup></p>

Eventos adversos	Tratamento com HCQ/CQ versus tratamento sem HCQ/CQ
 <p>Gastrointestinais</p>	<p>Risco maior com HCQ quando comparado ao tratamento sem HCQ:            Chen (2020)<sup>12</sup>: DR = 0,03; IC 95% 0,01 a 0,06; P = 0,02; I<sup>2</sup> = 55%            Elsayah (2020)<sup>13</sup>: <b>modelo de efeitos fixos</b>: DR = 0,59; IC 95% 0,55 a 0,64; <b>modelo de efeitos randômicos</b>: DR = 0,36 (-0,21 a 0,64).            Heterogeneidade: P &lt; 0,001</p> <p>Eventos incluíram: diarreia (mais comum), náusea, vômito, desconforto e inchaço abdominal, diminuição do apetite, anormalidade na função hepática e desidratação<sup>12-14,16,17</sup></p>
 <p>Dermatológicos</p>	<p>Os resultados não foram diferentes entre os grupos em uma <b>metanálise</b> (DR = 0,01; IC 95% -0,00 a 0,02; P = 0,28; I<sup>2</sup> = 0%) (Chen 2020)<sup>12</sup>; foram um pouco maiores com a HCQ em outra <b>metanálise</b> (DR = 0,05; IC 95% 0,02 a 0,08; heterogeneidade não significativa entre os estudos: P = 0,14) (Elsawah 2020) e incluíram erupção e vermelhidão cutânea<sup>13</sup></p> <p>Outros <b>estudos observacionais</b> também mostraram a ocorrência de eventos adversos dermatológicos<sup>16</sup></p>
 <p>Oftalmológicos</p>	<p>Os resultados não foram diferentes entre os grupos<sup>12</sup></p>
 <p>Cardíacos</p>	<p>Os resultados não foram diferentes entre os grupos nas metanálises<sup>12,13</sup> (DR = 0,02; IC 95% -0,05 a 0,09)<sup>13</sup> e incluíram bradicardia sinusal, hipertensão e hipotensão ortostática</p> <p>Em <b>estudos observacionais</b>, o uso de HCQ ou CQ, com ou sem azitromicina, provocou alterações no ECG (prolongamento do intervalo QT, arritmias e taquicardias ventriculares)<sup>14,16</sup>. Esses eventos foram mais comuns em pacientes utilizando HCQ + azitromicina. Outros eventos observados foram palpitações e dor no peito<sup>16</sup></p>
 <p>Sistema nervoso central</p>	<p>Os resultados não foram diferentes entre os grupos e incluíram visão turva, dor de cabeça, sonolência e gosto metálico<sup>13,14</sup></p> <p>Elsawah (2020)<sup>13</sup>: <b>modelo de efeitos fixos</b>: DR = 0,23 (0,18 a 0,28); <b>modelo de efeitos randômicos</b>: DR = 0,13 (-0,20 a 0,36); 3 estudos com heterogeneidade significativa (P &lt; 0,0001)</p>

Eventos adversos	Tratamento com HCQ/CQ versus tratamento sem HCQ/CQ
 <p>Mortalidade</p>	<p>Dados combinados de 7 estudos mostraram que a HCQ associada a azitromicina aumentou o risco de morte (RR = 1,27; IC 95% 1,04 a 1,54)<sup>15</sup></p> <p>Em um <b>estudo observacional</b> realizado no Brasil, altas doses de HCQ aumentaram o risco de mortalidade quando comparadas às doses menores<sup>17</sup></p> <p>HCQ isolada não aumentou a mortalidade, seja considerando os dados combinados de 17 estudos randomizados e observacionais (RR = 0,83; IC 95% 0,65 a 1,06; 17 estudos) ou somente de 3 ECR (RR = 1,09; IC 95% 0,97 a 1,23)<sup>15</sup></p>
<p><b>HCQ/CQ:</b> hidroxiclороquina ou cloroquina; <b>HCQ:</b> hidroxiclороquina; <b>DR:</b> diferença de risco; <b>OR:</b> razão de chances (odds ratio); <b>IC 95%:</b> intervalo de confiança de 95%; <b>P:</b> p-valor; <b>I<sup>2</sup>:</b> teste utilizado para verificar a heterogeneidade entre os estudos; <b>ECG:</b> eletrocardiograma; <b>RR =</b> risco relativo; <b>ECR:</b> ensaio clínico randomizado</p>	

Fonte: elaboração própria a partir dos dados das revisões sistemáticas consideradas<sup>12-17</sup>

## Lopinavir/ritonavir

Na revisão de Shi et al. (2020)<sup>7</sup>, não houve diferenças na incidência de eventos adversos gerais, nem de eventos adversos graves entre os grupos de pacientes que utilizaram lopinavir/ritonavir ou o tratamento padrão. A evidência para esses desfechos foi de qualidade moderada a muito baixa (Quadro 3).

### Quadro 3 - Eventos adversos com lopinavir/ritonavir

Eventos adversos	Tratamento com lopinavir/ritonavir versus tratamento padrão
Gerais	Não houve diferença entre os grupos (RR = 1,24; IC 95% 0,67 a 2,28, evidência de qualidade muito baixa)
Graves	Não houve diferença entre os grupos (RR = 0,62; IC 95% 0,38 a 1,01, evidência de qualidade moderada)
Mais comuns no grupo lopinavir/ritonavir	Reações gastrointestinais (incluindo náusea e vômito, diarreia e anormalidade na função hepática)
<p><b>RR =</b> risco relativo; <b>IC 95%:</b> intervalo de confiança de 95%</p>	

Fonte: elaboração própria a partir dos dados da revisão sistemática de Shi et al. (2020)<sup>7</sup>

## Corticosteroides

Na **revisão sistemática** de Ye et al. (2020)<sup>19</sup>, 2 **estudos de coorte**, com 331 pacientes com COVID-19 grave, indicaram a possibilidade de que o uso de corticosteroides possa estar relacionado ao aumento da mortalidade quando comparado ao grupo de pacientes que não usou corticosteroide (HR = 2,30, IC 95% 1,00 a 5,29). Entretanto, a qualidade metodológica dos estudos foi muito baixa, gerando incertezas quanto aos seus resultados<sup>19</sup>.

---

## Considerações finais

A pandemia da COVID-19 trouxe milhares de desafios para a população mundial. Diversos medicamentos já conhecidos e utilizados para outras indicações terapêuticas têm sido testados. Se por um lado as pesquisas científicas com medicamentos e vacinas demandam tempo para sua realização, por outro, a população mundial continua sofrendo com os danos causados pela doença.

Milhares de estudos estão sendo publicados com os dados disponíveis sobre COVID-19. Infelizmente, pelo curto tempo de experiência com a doença, os estudos ainda não conseguiram trazer respostas definitivas e totalmente confiáveis.

Em relação aos eventos adversos aos medicamentos que estão sendo utilizados para COVID-19, em muitos estudos a segurança não foi considerada o objetivo principal e as publicações só trazem dados de eventos adversos gerais ou de eventos adversos graves, sem especificação desses eventos. Além disso, o curto período de tempo de seguimento dos estudos e o pequeno número de pacientes acompanhados não permitem a geração de evidências sobre potenciais danos relacionados ao uso dos medicamentos em longo prazo ou sobre eventos adversos raros<sup>12</sup>.

Embora as evidências de segurança desses medicamentos em outras doenças possam gerar uma evidência indireta para a COVID-19, a tentativa de aplicar os dados de pacientes sem COVID-19 aos pacientes com a doença é limitada pelas diferenças nas características e nos tratamentos desses pacientes<sup>12</sup>.

Portanto, há necessidade de um planejamento cuidadoso e adequado de estudos, com questões e objetivos claros a serem respondidos, com o uso de ferramentas apropriadas para a coleta e análise dos dados, além de um monitoramento sistemático dos pacientes com COVID-19 e em uso de tratamentos empíricos, para que seja possível capturar todos os eventos adversos e gerar evidências precisas, de alta qualidade e confiáveis para embasar a tomada de decisão. Paralelamente, é fundamental que a farmacovigilância esteja ativamente monitorando os pacientes e dando respostas rápidas às questões de segurança<sup>2</sup>.



## Referências

1. Herrera-Lasso Regás V, Dordal Culla MT, Lleonaart Bellfill R. Adverse reactions of drugs specifically used for treatment of SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc)*. 2020 Jul;1–6.
2. Desai MK. Pharmacovigilance and assessment of drug safety reports during COVID 19. *Perspect Clin Res*. 2020;11(2):128–131.
3. Bull-Otterson L, Gray EB, Budnitz DS, Strosnider HM, Schieber LZ, Courtney J, et al. Hydroxychloroquine and Chloroquine Prescribing Patterns by Provider Specialty Following Initial Reports of Potential Benefit for COVID-19 Treatment — United States, January–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Sep 4 [cited 2020 Nov 9];69(35):1210–5. Available from: [http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6935a4.htm?s\\_cid=mm6935a4\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6935a4.htm?s_cid=mm6935a4_w)
4. Cochrane Training. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Online. 2020 [cited 2020 Nov 9]. p. Versão 6.1. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
5. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Jun;57:279–83.
6. Das S, Bhowmick S, Tiwari S, Sen S. An Updated Systematic Review of the Therapeutic Role of Hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Clin Drug Investig*. 2020 Jul;40(7):591–601.
7. Shi Q, Zhou Q, Wang X, Liao J, Yu Y, Wang Z, et al. Potential effectiveness and safety of antiviral agents in children with coronavirus disease 2019: A rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med* [Internet]. 2020;8(10). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L631987167&from=export>
8. Ford N, Vitoria M, Rangaraj A, Norris SL, Calmy A, Doherty M. Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS or COVID-19: initial assessment. *J Int AIDS Soc*. 2020 Apr;23(4):e25489.
9. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia*. 2020 Jun;34(6):1503–11.
10. Yu C, Kang L, Chen J, Zang N. Evaluation of safety, efficacy, tolerability, and treatment-related outcomes of type I interferons for human coronaviruses (HCoVs) infection in clinical practice: An updated critical systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2020 Sep;86:106740.
11. Thoguluva Chandrasekar V, Venkatesalu B, Patel HK, Spadaccini M, Manteuffel J, Ramesh M. Systematic review and meta-analysis of effectiveness of treatment options against SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005643991&from=export>
12. Chen C, Pan K, Wu B, Li X, Chen Z, Xu Q, et al. Safety of hydroxychloroquine in COVID-19 and other diseases: a systematic review and meta-analysis of 53 randomized trials. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005827324&from=export>
13. Elsayah HK, Elsokary MA, Elrazzaz MG, Elshafie AH. Hydroxychloroquine for treatment of non-severe COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Med Virol* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006814583&from=export>
14. Sarma P, Kaur H, Kumar H, Mahendru D, Avti P, Bhattacharyya A, et al. Virological and clinical

## Expediente

### ELABORADORES

- Flávia Cristina Ribeiro Salomon

### NÚCLEO EDITORIAL

#### Anvisa

- Ana Cleire Ferreira de Oliveira Gomes de Araújo
- Bianca Kollross
- Fernanda Simioni Gasparotto
- Marcelo Vogler de Moraes
- Suzie Marie Teixeira Gomes
- Yannie Silveira Gonçalves

#### Fiocruz

- Flávia Cristina Ribeiro Salomon
- Flávia Tavares Silva Elias
- Margarete Martins de Oliveira

#### REVISÃO

- Flávia Tavares Silva Elias
- Marcelo Vogler de Moraes

### FINANCIAMENTO

Projeto “Ações para Apoio à Governança Regulatória de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária” entre Anvisa e Fiocruz Brasília

cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):776–85.

15. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2020 Aug;
16. Cortegiani A, Ippolito M, Ingoglia G, Iozzo P, Giarratano A, Einav S. Update I. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine/hydroxychloroquine for COVID-19. *J Crit Care.* 2020 Oct;59:176–90.
17. Hernandez A V, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2020 Aug;173(4):287–96.
18. Cochrane Community. Glossary [Internet]. Online. [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://community.cochrane.org/glossary>
19. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can.* 2020 Jul;192(27):E756–67.

NOTIFIQUE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS E VACINAS NO <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>

The logo for VigiMed features the word "VigiMed" in a green, sans-serif font. Above the letters "i" and "M" are several small, colorful icons: a green house, a blue water drop, a yellow sun, and a red and white medical syringe.

Ministério da Saúde  
FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz



# ANEXO I

## Estratégias de buscas em bases de dados

<b>MEDLINE (VIA PUBMED)</b>	
Estratégia de busca	Número de referências encontradas
#1 COVID-19 OR “2019 novel coronavirus disease” OR “COVID19” OR “COVID-19 pandemic” OR “SARS-CoV-2 infection” OR “COVID-19 virus disease” OR “2019 novel coronavirus infection” OR “2019-nCoV infection” OR “coronavirus disease 2019” OR “coronavirus disease-19” OR “2019-nCoV disease” OR “COVID-19 virus infection”	61.353
#2 Pharmacovigilance OR (“Safety” OR “side effect” OR “side effects” OR “adverse event” OR “adverse events” OR “adverse reaction” OR “adverse reactions” OR “toxicity” OR “toxicities”) AND drug)	890.179
#3 #1 AND #2	1.008
<b>EMBASE</b>	
Estratégia de busca	Número de referências encontradas
#1 ‘pharmacovigilance’/exp OR ‘adverse drug reaction’/exp	546.141
#2 ‘coronavirus disease 2019’/exp OR ‘coronavirus disease 2019’ OR ‘severe acute respiratory syndrome coronavirus 2’/exp OR ‘severe acute respiratory syndrome coronavirus 2’	52.180
#3 #1 AND #2	634
<b>THE COCHRANE LIBRARY</b>	
Estratégia de busca	Número de referências encontradas
#1 ((COVID-19 OR “2019 novel coronavirus disease” OR “COVID19” OR “COVID-19 pandemic” OR “SARS-CoV-2 infection” OR “COVID-19 virus disease” OR “2019 novel coronavirus infection” OR “2019-nCoV infection” OR “coronavirus disease 2019” OR “coronavirus disease-19” OR “2019-nCoV disease” OR “COVID-19 virus infection”)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1.586

<b>THE COCHRANE LIBRARY</b>		
	Estratégia de busca	Número de referências encontradas
#2	Pharmacovigilance OR ((“Safety” OR “side effect” OR “side effects” OR “adverse event” OR “adverse events” OR “adverse reaction” OR “adverse reactions” OR “toxicity” OR “toxicities”) AND drug)	229.062
#3	#1 AND #2	256
#4	Cochrane Reviews	9
<b>LILACS</b>		
	Estratégia de busca	Número de referências encontradas
#1	(COVID-19 OR “coronavirus disease 2019” OR “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” OR SARS-CoV-2 [Palavras]) AND (“adverse drug reaction” OR “pharmacovigilance” [Palavras])	3

## ANEXO II

### Seleção dos estudos

Critérios de elegibilidade para seleção dos estudos:

- Critérios de inclusão: revisões sistemáticas com ou sem metanálise que objetivassem o tratamento ou a profilaxia da COVID-19 e de seus sintomas;
- Critérios de exclusão: estudos in vitro; revisões narrativas; diretrizes de tratamento; protocolos de estudos; estudos em andamento sem resultados preliminares; cartas, editoriais e consensos de especialistas; e estudos sobre: eficácia de tratamentos para COVID-19, segurança de medicamentos não registrados no Brasil (ex.: rendesivir, favipiravir), segurança de medicamentos utilizados em outras condições clínicas, sobre potencial de ocorrência de eventos adversos com determinados medicamentos; e sobre o uso de medicamentos da Medicina Tradicional Chinesa ou de plasma convalescente para tratamento da COVID-19.

Número de referências encontradas e selecionadas:

- As buscas nas bases de dados citadas anteriormente resultaram em 1.654 referências;
- 260 referências foram selecionadas para leitura do texto completo, após remoção das duplicatas e exclusão dos estudos, por avaliação de título e resumo, segundo os critérios de elegibilidade;
- Inicialmente foram selecionadas 14 revisões sistemáticas sobre estudos que avaliaram o uso de medicamentos na COVID-19: oito sobre a HCQ/CQ, duas sobre lopinavir/ritonavir, duas sobre corticosteroides, uma sobre interferon e uma sobre diversos medicamentos. Após análise das referências selecionadas, algumas revisões foram excluídas, conforme o Quadro 5.
- Ao final foram selecionadas e apresentadas neste Boletim 8 revisões sistemáticas (Quadros 4 e 6).

**Quadro 4** - Revisões sistemáticas incluídas neste Boletim (TOTAL: 8)

Medicamentos avaliados	Revisões sistemáticas
Hidroxicloroquina/ cloroquina	6 revisões: 4 com metanálise: Chen et al. <sup>12</sup> , Elsayah et al. <sup>13</sup> , Sarma et al. <sup>14</sup> e Fiolet et al. <sup>15</sup> ; e 2 sem metanálise: Cortegiani et al. <sup>16</sup> e Hernandez et al. <sup>17</sup>
Lopinavir/ritonavir	1 revisão: Shi et al. (2020) <sup>7</sup>
Corticosteroides	1 revisão: Ye et al. (2020) <sup>19</sup>

### Quadro 5 - Revisões excluídas após primeira seleção e motivos da exclusão

Revisão excluída (medicamentos avaliados)	Motivo da exclusão
Cortegiani et al. 2020 <sup>5</sup> (HCQ/CQ)	Incluiu somente estudos in vitro, cartas, editoriais, diretrizes, revisões narrativas e consensos de especialistas
Das et al. 2020 <sup>6</sup> (HCQ/CQ)	Apresentou os mesmos estudos já incluídos nas outras revisões selecionadas
Ford et al. (2020) <sup>8</sup> (Antirretrovirais)	Apresentou os mesmos estudos, na avaliação de segurança do lopinavir/ritonavir, já incluídos na revisão sistemática de Shi (2020) <sup>7</sup>
Li et al. (2020) <sup>9</sup> (Corticosteroides)	Apresentou somente desfechos de eficácia
Yu et al. (2020) <sup>10</sup> (Interferon)	Em COVID-19, os autores incluíram somente dois estudos observacionais que não apresentaram dados de eventos adversos
Chandrasekar et al. (2020) <sup>11</sup> (Diversos medicamentos)	Apresentou dados combinados de eventos adversos de diferentes medicamentos para COVID-19, não sendo possível avaliar os eventos adversos que ocorreram com cada medicamento, exceto para a HCQ; entretanto, os estudos da HCQ já haviam sido considerados nas outras revisões incluídas neste Boletim

### Quadro 6 - Características das revisões sistemáticas incluídas neste Boletim

Revisão sistemática	Objetivo	Estudos incluídos	Grupo controle
Chen et al. (2020) <sup>12</sup>	Avaliar a segurança da hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento da COVID-19 e outras doenças através de revisão sistemática e metanálise de ECR	53 ensaios clínicos randomizados, dentre os quais somente 4 foram considerados neste Boletim, por serem os únicos em pacientes com COVID-19 (528 participantes)	Placebo ou nenhum tratamento

Revisão sistemática	Objetivo	Estudos incluídos	Grupo controle
Elsawah et al. (2020) <sup>13</sup>	Sumarizar os dados de eficácia do uso da HCQ em COVID-19 e agregar os dados de possíveis eventos adversos associados ao tratamento da COVID-19 com HCQ	Na análise de segurança, foram incluídos 4 ensaios clínicos (ensaios clínicos randomizados ou não) em pacientes com COVID-19 leve a moderada	Tratamento usual foi administrado a todos os pacientes de acordo com suas necessidades e foi variado entre os estudos, incluindo terapias de suporte, tratamentos sintomáticos, esteroides, antibióticos e antivirais
Sarma et al. (2020) <sup>14</sup>	Avaliar a eficácia e a segurança da HCQ no tratamento da COVID-19 na prática clínica	Na metanálise dos dados de segurança foram incluídos 3 ensaios clínicos (randomizados ou não)	Grupos que não utilizaram HCQ, mas utilizaram tratamento padrão ou convencional (especificado somente em um estudo como terapia com oxigênio, antivirais, antibióticos, imunoglobulinas e, em alguns pacientes, esteroides).
Fiolet et al. (2020) <sup>15</sup>	Avaliar se HCQ/CQ, associada ou não a azitromicina, reduziu a mortalidade relacionada ao COVID-19	3 ensaios clínicos randomizados, 1 ensaio clínico não randomizado e 15 estudos observacionais	Tratamento padrão (não especificado na revisão). Poucos estudos relataram uso concomitante de corticosteroides.
Cortegiani et al. (2020) <sup>16</sup>	Avaliar a eficácia e a segurança de HCQ/CQ no tratamento ou profilaxia de COVID-19	32 estudos (6 ensaios clínicos randomizados e 26 estudos não randomizados, prospectivos ou retrospectivos, incluindo estudos com um único grupo de acompanhamento), com 29.192 participantes adultos	Para os estudos com grupo controle: tratamento sem HCQ/CQ, ou placebo, ou doses diferentes de HCQ/CQ

Revisão sistemática	Objetivo	Estudos incluídos	Grupo controle
Hernandez et al. (2020) <sup>17</sup>	Sintetizar a evidência sobre os benefícios e danos do uso de HCQ/CQ no tratamento ou profilaxia da COVID-19	4 ECR, 10 estudos de coorte e 9 séries de casos	Tratamento sem HCQ/CQ
Shi et al. (2020) <sup>7</sup>	Avaliar a eficácia e a segurança de diferentes antirretrovirais no tratamento da COVID-19 e de outras infecções por coronavírus. Neste Boletim só foi considerado o lopinavir/ritonavir por ser o único antirretroviral com registro no Brasil avaliado nos estudos em COVID-19	2 ensaios clínicos randomizados e um estudo de coorte (total de 327 pacientes adultos com COVID-19)	Tratamento padrão de suporte ou com umifenovir (antiviral não comercializado no Brasil)
Ye et al. (2020) <sup>19</sup>	avaliou o impacto do uso de corticosteroides na COVID-19 e em doenças respiratórias agudas graves	2 estudos de coorte, com 331 pacientes com COVID-19 grave	Tratamento sem corticosteroide



## ANEXO III

### Tipos de estudos

**Revisão Sistemática:** tipo de estudo secundário (baseado em dados de outros estudos) que busca responder a uma pergunta de pesquisa específica, através da coleta e síntese de todas as evidências científicas disponíveis que se enquadram em critérios de elegibilidade pré-determinados. Em uma revisão sistemática, são utilizados métodos sistematizados e explícitos para minimizar a possibilidade de ocorrência de vieses, fornecendo resultados mais confiáveis, que podem subsidiar a tomada de decisão. Várias revisões sistemáticas contêm metanálise<sup>4</sup>.

**Metanálise:** uso de métodos estatísticos para sumarizar os resultados de estudos independentes. Ao combinar o resultado de todos os estudos relevantes, a metanálise pode fornecer estimativas mais precisas de efeito de intervenções em saúde do que aquelas derivadas de cada estudo individual incluído na revisão<sup>4</sup>.

**Modelo de efeitos fixos e modelo de efeitos randômicos:** Na realização de uma metanálise podem ser utilizados modelos estatísticos fixos ou randômicos para a combinação dos dados. Na combinação dos dados dos diferentes estudos com o modelo fixo, assume-se que todas as variações observadas entre os estudos são causadas pelo acaso. No modelo randômico, a variância interna de cada estudo, assim como as variações entre os diferentes estudos são incluídas na avaliação da incerteza dos resultados (intervalo de confiança). Quando há heterogeneidade, não só pelo acaso, entre os resultados dos estudos incluídos, os modelos de efeito randômico geram intervalos de confiança mais amplos do que os modelos de efeitos fixos.<sup>18</sup>

**Ensaio clínico randomizado – ECR:** é um estudo experimental no qual duas ou mais intervenções são comparadas entre si. Os participantes dos grupos são randomizados, ou seja, alocados de forma aleatória (ao acaso) para receberem a intervenção que se quer avaliar (grupo intervenção) ou o controle (placebo, nenhuma intervenção ou outra intervenção utilizada para a mesma indicação)<sup>18</sup>. Após um período de tempo, previamente estabelecido, de uso da intervenção ou do controle pelos participantes dos respectivos grupos, os desfechos (eventos) que ocorreram em cada grupo são comparados entre si (ex.: taxa de cura, melhora dos sintomas, redução da mortalidade).

**Estudo observacional:** estudo no qual os investigadores não intervêm e simplesmente observam a ocorrência de eventos. Mudanças ou diferenças em uma característica (por exemplo, o recebimento da intervenção de interesse) são estudadas em relação a mudanças ou diferenças em ocorrência de eventos (ex.: morte), sem a influência do investigador<sup>18</sup>.

**Estudo de coorte:** tipo de estudo observacional no qual um grupo definido de indivíduos (coorte) é seguido por um período de tempo. Os eventos que ocorrem em subgrupos de pessoas dessa coorte são comparados para avaliar os indivíduos que foram expostos e os que não foram expostos a uma determinada intervenção ou fator de risco. Um estudo de coorte prospectivo identifica os participantes da coorte (indivíduos expostos e não expostos a uma intervenção, por exemplo) e os acompanha por um período de tempo suficiente para verificar a ocorrência de eventos. Uma coorte retrospectiva (ou histórica) identifica os participantes da coorte em registros passados (indivíduos expostos e não expostos a uma intervenção de acordo com prontuários médicos, por exemplo) e os acompanha até o presente para verificar a presença ou não de eventos.

**Série de casos:** tipo de estudo que descreve observações em uma série de indivíduos, geralmente todos recebendo a mesma intervenção, sem grupo controle.