

Eventos adversos no sistema nervoso central potencialmente relacionados aos medicamentos utilizados na COVID-19: revisão de escopo

Vinicius de Mello,¹ Vinicius de Paula Pereira,¹ João Paulo Vilela Rodrigues,¹ Suelem Tavares da Silva Penteadó,¹ Leonardo Régis Leira Pereira¹ e Fabiana Rossi Varallo¹

Como citar

Mello V, Pereira VP, Rodrigues JPV, Penteadó STS, Pereira LRL, Varallo FR. Eventos adversos no sistema nervoso central potencialmente relacionados aos medicamentos utilizados na COVID-19: revisão de escopo. Rev Panam Salud Publica. 2022;46:e166. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.166>

RESUMO

Objetivo. Identificar eventos adversos no sistema nervoso central (SNC) potencialmente associados ao uso de medicamentos para profilaxia ou tratamento da COVID-19, bem como caracterizar os indivíduos acometidos.

Métodos. Desenvolveu-se uma revisão de escopo a partir de estratégia de busca nas bases de dados PubMed, EMBASE, SciELO, Scopus, *Cummulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram incluídos estudos com indivíduos que utilizaram medicamentos como medida profilática ou curativa para COVID-19 e que apresentaram ao menos um evento adverso no SNC. Foram excluídos os artigos que reportaram eventos adversos no SNC potencialmente associados a medicamentos para outras condições de saúde.

Resultados. Recuperaram-se 1 547 artigos, dos quais oito atenderam aos critérios de elegibilidade. Em sete estudos, o desenho foi do tipo observacional. Foram analisados 3 035 indivíduos, dos quais 1 701 eram profissionais da saúde e 1 978, mulheres. A terapia mais utilizada foi a curativa (n = 5), com hidroxicloroquina, cloroquina, lopinavir/ritonavir e azitromicina. Os eventos adversos comumente descritos foram dor de cabeça, tontura, distúrbios de humor e sonolência. Suicídio foi o evento grave mais frequente. Seis eventos foram inesperados para hidroxicloroquina, cloroquina e doxiciclina (mioclonias, tremor, distúrbio de marcha, disgeusia, hiperidrose e inquietação).

Conclusão. Os eventos adversos no SNC foram inespecíficos e, geralmente, potencialmente associados ao uso de hidroxicloroquina em monoterapia ou em associação para tratamento curativo da COVID-19. Os dados corroboram a relação desfavorável de risco/benefício desses medicamentos na prevenção e no manejo dos sinais e sintomas da infecção por SARS-CoV-2.

Palavras-chave

COVID-19; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; manifestações neurológicas.

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou como pandemia o cenário epidemiológico da COVID-19, causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) (1). A partir de então, a comunidade científica passou a concentrar esforços na busca de medicamentos eficazes e seguros para

profilaxia e tratamento dessa doença. Devido à rápida disseminação da infecção e ao risco de colapso dos sistemas de saúde, visto o ineditismo da enfermidade, considerou-se, em um primeiro momento, o reposicionamento de fármacos: a utilização, para a COVID-19, de medicamentos já disponíveis no mercado

¹ Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto (SP), Brasil. ✉ Fabiana Rossi Varallo, frvarallo@fcrfp.usp.br

para o tratamento de outras condições de saúde, desde que houvesse plausibilidade biológica, considerando o mecanismo de ação (2). Trata-se de uso *off-label*, definido como o uso intencional, sob prescrição, de fármaco registrado em órgão regulatório competente para o tratamento de condições diferentes daquelas citadas em bula, podendo incluir ainda diferenças na indicação quanto a faixa etária, peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração (3).

Assim, foram conduzidos estudos multicêntricos, tais como o *Solidarity* (4), uma iniciativa da OMS em colaboração com os Estados Membros, e o *Recovery* (5), conduzido no Reino Unido, para investigar a segurança e a eficácia dos medicamentos reposicionados para uso profilático e curativo da COVID-19. Em virtude desse reposicionamento de fármacos, é importante ressaltar a importância da prática em saúde baseada em evidências. Essa prática requer o desenvolvimento de competências que incluem avaliação da qualidade da evidência, interpretação dos resultados e conhecimento sobre epidemiologia, além de análise da aplicabilidade no contexto de saúde ao qual o profissional está inserido (6). A ausência de conhecimento e de capacidade de interpretação de evidências está relacionada com práticas baseadas em dados pouco confiáveis, as quais poderão contribuir para a ocorrência de desfechos negativos potencialmente evitáveis, como, por exemplo, reações adversas a medicamentos (RAM) no sistema nervoso central (SNC).

Complicações neuropsiquiátricas são comuns em pacientes acometidos pela COVID-19 (7) e podem estar relacionadas com a própria infecção, características dos pacientes e com a farmacoterapia (8). Assim, o objetivo do presente estudo foi identificar os eventos adversos ocorridos no SNC potencialmente associados com o uso de medicamentos para profilaxia ou para o tratamento da COVID-19, bem como caracterizar os indivíduos acometidos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão de escopo com base na metodologia desenvolvida por Arksey e O'Malley (9) para responder à seguinte pergunta norteadora: quais eventos adversos potenciais ocorreram no SNC associados aos medicamentos utilizados para profilaxia ou tratamento de pacientes diagnosticados com COVID-19? Os critérios de inclusão e exclusão dos estudos estão relacionados com a questão norteadora da revisão, a qual foi elaborada de acordo com o acrônimo PCC (população, conceito e contexto). Sendo assim, os critérios de inclusão compreenderam: como população, os pacientes de qualquer sexo e faixa etária que tenham recebido medicamentos para profilaxia ou tratamento da COVID-19; como conceito, os eventos adversos potenciais ocorridos no SNC potencialmente associados a esses medicamentos; e como contexto, consideraram-se qualquer nível de atenção em saúde ou bancos de dados de farmacovigilância. Estudos que contemplaram esses critérios foram incluídos sem restrições quanto a data de publicação ou país do estudo.

Estratégia de busca

A busca foi realizada segundo estratégia pré-definida nas bases de dados PubMed, EMBASE, Scopus, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e *Cummulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) (ver dados suplementares). Os descritores utilizados foram selecionados dos seguintes vocabulários

controlados: *Medical Subject Headings* (MeSH) da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (*National Library of Medicine*, NLM); Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) da Biblioteca Regional de Medicina; Emtree da Embase; *CINAHL Headings*; e *Index Terms* da Scopus (ver dados suplementares).

De modo complementar, foi realizada busca manual nas referências bibliográficas dos artigos elegíveis. Os artigos publicados em caracteres não romanos foram excluídos durante as etapas de triagem de títulos e resumos e leitura na íntegra. Não houve restrição referente à data de publicação para a inclusão de artigos. Todas as referências selecionadas foram inseridas na ferramenta *on-line* Rayyan QCRI (10).

Seleção dos artigos e processo de coleta de dados

A seleção dos artigos foi conduzida em quatro etapas. A primeira se referiu ao estudo piloto realizado com 10% dos artigos recuperados, com o intuito de calibração dos pesquisadores para a triagem das evidências por meio da leitura de títulos e resumos. A segunda etapa compreendeu a triagem de todas as evidências científicas recuperadas, por meio da leitura de títulos e resumos. Foram excluídos os estudos duplicados e aqueles que não contemplaram a questão da revisão de escopo.

A terceira etapa compreendeu um segundo piloto com 10% dos artigos selecionados para a leitura na íntegra, com objetivo de calibrar o instrumento de extração dos dados. Na quarta etapa, foi realizada a leitura na íntegra de todos os artigos triados, com o intuito de avaliá-los quanto aos critérios de inclusão e exclusão definidos. Os motivos para exclusão dos artigos que não atenderam aos critérios de inclusão foram reportados.

Todas as etapas foram conduzidas por dois pesquisadores (VM e VPP), de modo independente. Após a finalização de cada uma das etapas (triagem e leitura na íntegra), foram conduzidas revisões de consenso para a resolução de discrepâncias.

Extração, mapeamento e síntese dos dados

Para a extração dos dados, foi utilizado instrumento elaborado em planilha do Microsoft Office Excel®. As variáveis extraídas foram: a) características do estudo (autores, ano de publicação, país, tipo de estudo, objetivos, tamanho da amostra, nível de atenção à saúde, período da coleta, instrumento utilizado para a análise de causalidade das reações adversas a medicamentos); b) características dos pacientes (idade, sexo, comorbidades); c) características dos medicamentos (dose, posologia, via de administração, indicação profilática ou terapêutica); e d) eventos adversos registrados no SNC (frequência, gravidade e imputação causal).

Os dados extraídos foram apresentados em forma esquemática. A síntese qualitativa foi realizada por meio de tabelas e figuras, as quais representaram as etapas de triagem e seleção de estudos; as características dos estudos; a identificação dos medicamentos utilizados para profilaxia ou tratamento da COVID-19 relacionados à ocorrência de eventos adversos potenciais ao SNC; e as características dos pacientes acometidos (idade, sexo, comorbidades).

RESULTADOS

A partir da estratégia de busca elaborada, foram identificados 1 917 artigos. Após a remoção das duplicatas, 1 547 artigos

foram triados por meio da leitura de títulos e resumos. Desses, 250 foram considerados para a leitura na íntegra, sendo que oito contemplaram os critérios de inclusão (figura 1): quatro conduzidos na Ásia; três, na Europa; e um, na África. Sete estudos tiveram desenho observacional. Todos os estudos incluíram pacientes adultos acometidos durante a primeira onda da pandemia (tabela 1).

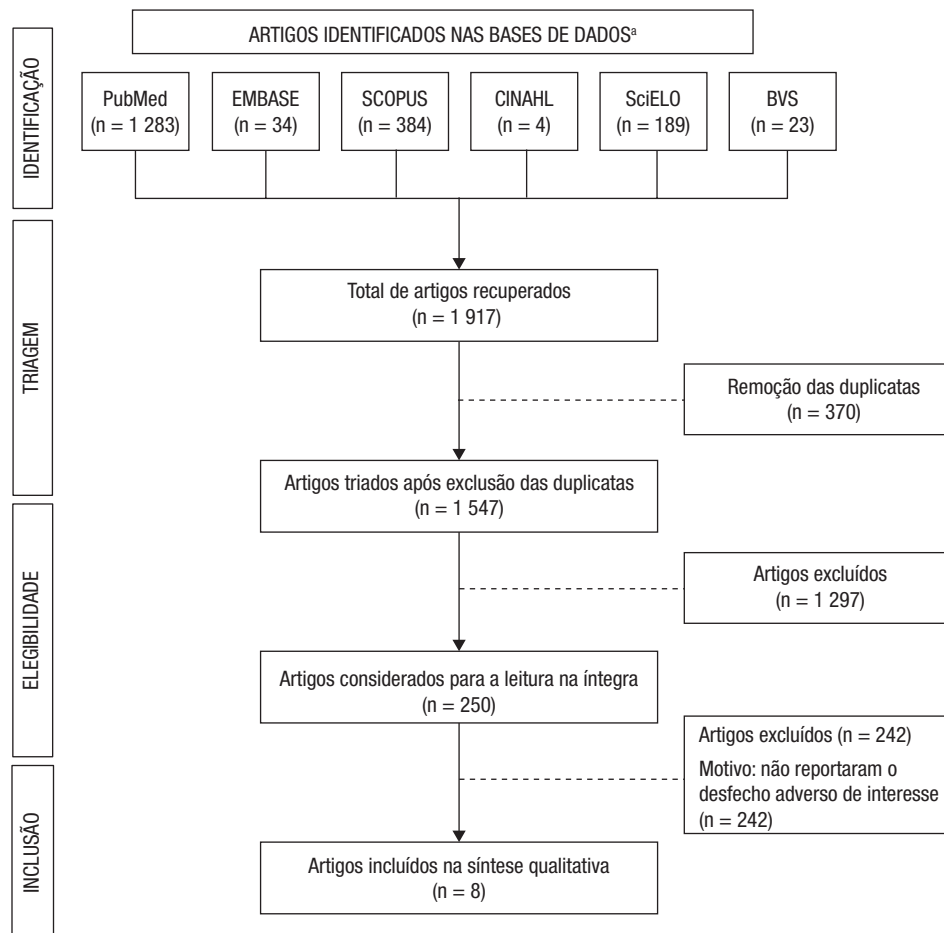
No total, 3 035 pacientes foram analisados, dos quais 1 701 (56,0%) eram profissionais da saúde e 1 978 (65,1%) eram mulheres (tabela 2). A média de idade foi de $52 \pm 11,1$ anos. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares e respiratórias. Metade dos estudos ($n = 4$) foi conduzida no nível terciário de atenção à saúde (tabela 2).

No estudo observacional de Darko et al. (11), foram analisadas as notificações de eventos adversos a medicamentos realizadas por 40 centros de tratamento de COVID-19 em Gana, na África. Foram realizadas 53 notificações que reportaram 101 potenciais eventos adversos a medicamentos (sete suspeitas de inefetividade terapêutica ou circunstância de risco, ou seja, erro de medicação; 85 RAM esperadas, ou seja, descritas em bula; e nove RAM inesperadas) (8,9%). Das 94 RAM identificadas, 26

(27,7%) acometeram o SNC (tabela 3). Três notificações (5,7%) reportaram eventos graves. Uma delas descreveu a ocorrência de dor de cabeça, dor abdominal, taquicardia sinusal, dispnéia, náusea e vômito na paciente que, no dia anterior, havia utilizado hidroxicloroquina, azitromicina, vitamina C, ceftriaxona, metilprednisolona, salbutamol, adrenalina, zinco e enoxaparina. As outras duas notificações relataram sintomas não neuropsiquiátricos. A avaliação de causalidade foi realizada para 98 dos eventos reportados: sete (7,1%) tiveram o nexo de imputação causal definido; em 10 (10,2%), a imputação causal foi provável; em 70 (71,4%), foi possível; em 10 (10,2%), foi improvável; e em um (1,0%), foi inclassificável. Não houve estratificação dessa análise para as RAM do SNC, nem descrição das comorbidades dos pacientes.

Kulkarni et al. (12) realizaram estudo transversal para identificar eventos adversos que acometeram 44 médicos que receberam hidroxicloroquina para profilaxia da COVID-19. As principais comorbidades nesses indivíduos foram hipertensão ($n = 27$), diabetes ($n = 9$), infarto agudo do miocárdio ($n = 3$) e outras ($n = 5$). Identificaram-se 63 eventos, dos quais 40 (63,5%) foram no SNC (tabela 3). O grau de imputação causal não foi realizado apenas para os eventos observados no SNC, mas

FIGURA 1. Fluxograma das etapas de seleção de artigos na revisão de escopo sobre eventos adversos no sistema nervoso central potencialmente relacionados aos medicamentos utilizados na COVID-19



^a BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; CINAHL: *Cummulative Index to Nursing and Allied Health Literature*.

TABELA 1. Características dos estudos incluídos na revisão de escopo sobre eventos adversos no sistema nervoso central potencialmente relacionados aos medicamentos utilizados na COVID-19

Estudo	País	Desenho do estudo	Período
Darko et al. (11) ^a	Gana	Estudo ecológico prospectivo	01/abril/2020 a 31/julho/2020
Kulkarni et al. (12)	Índia	Transversal	01/abril/2020 a 30/abril/2020
Fernando et al. (13)	Filipinas	Relato de caso	22 dias no mês de março de 2020
Nagaraja et al. (14)	Índia	Transversal	22/abril/2020 a 27/abril/2020
Sun et al. (15) ^a	China	Estudo ecológico retrospectivo	17/janeiro/2020 a 29/fevereiro/2020
Mitjà et al. (16)	Espanha	Ensaio clínico randomizado por <i>cluster</i> sem cegamento	17/março/2020 a 28/abril/2020
Garcia et al. (17)	França	Estudo ecológico	01/janeiro/2020 a 16/junho/2020
Arbelo et al. (18)	Espanha	Transversal	17/março/2020 a 28/abril/2020

^a Estudos que realizaram análise de causalidade. Em ambos os casos, o método utilizado foi o WHO-UMC: World Health Organization-Uppsala Monitoring Centre.

TABELA 2. Características demográficas e clínicas de pacientes e profissionais de saúde que receberam medicamentos ou profilaxia para COVID-19

Estudo	Nível de atenção à saúde	No. pacientes	No. profissionais de saúde	No. mulheres	Média de idade em anos (intervalo ou DP) ^a
Darko et al. (11)	Não reportado	53	Não reportado	29	37,8 (4-80)
Kulkarni et al. (12)	Não reportado	140	140	50	43,5 (25-72)
Fernando et al. (13)	Terciário	1	0	0	38,0
Nagaraja et al. (14)	Secundário e terciário	166	166	44	36,3 (±11,8)
Sun et al. (15)	Terciário	217	Não reportado	111	45,7 (±16,6)
Mitjà et al. (16)	Primário Secundário Terciário	2 314	1 395	1 688	Grupo intervenção (hidroxicloroquina): 48,6±18,7 Grupo controle (cuidado usual): 48,7±19,3
Garcia et al. (17)	Não reportado	73	Não reportado	35	Grupo hidroxicloroquina: 54,9 (23-86) Grupo remdesivir, tocilizumab, lopinavir/ ritonavir: 61,9 (17-85)
Arbelo et al. (18)	Terciário	71	Não reportado	21	64 (54-73)
Total		3 035	1 701	1 978	

^a DP: desvio padrão.

todos receberam onexo causal possível ou provável. Também não houve classificação da gravidade nem menção sobre os eventos serem ou não previamente reportados na literatura. No entanto, os autores discutiram que dor de cabeça é uma manifestação não grave e visão borrada é uma RAM grave. Todos os eventos observados no SNC eram conhecidos. Por sua vez, Fernando et al. (13) relataram um caso clínico de paciente com diabetes que desenvolveu mioclonia bilateral, assíncrona e irregular dos membros superiores e inferiores após terapia com hidroxicloroquina, azitromicina e liponavir/ritonavir para o tratamento da COVID-19. O evento foi classificado como moderado-grave, possível (tabela 3) e inesperado.

Nagaraja et al. (14) conduziram estudo transversal para avaliação da profilaxia com hidroxicloroquina em profissionais de diferentes níveis de atenção à saúde. As principais comorbidades encontradas nesses indivíduos foram hipertensão (n = 1), doença isquêmica do coração (n = 2), diabetes (n = 13), hipotireoidismo (n = 11), doenças respiratórias (n = 17), dislipidemia (n = 4), doenças dermatológicas (n = 7), doenças gastrointestinais (n = 1), doenças musculoesqueléticas (n = 1) e distúrbios alérgicos (n = 23). Dos pacientes que utilizaram hidroxicloroquina, 63 (37,9%) apresentaram pelo menos um evento adverso.

Foram identificados 122 eventos adversos, dos quais 27 (22,1%) ocorreram no SNC (tabela 3). Os autores não classificaram os eventos adversos quanto à gravidade, imputação causal ou descrição prévia na literatura. Cabe ressaltar que sete (4,2%) utilizaram azitromicina em associação a hidroxicloroquina e três (1,8%) também utilizaram tratamentos não alopáticos.

Sun et al. (15) analisaram um banco de dados de farmacovigilância hospitalar para detectar eventos adversos a medicamentos em pacientes com COVID-19. Para tanto, utilizaram *trigger-tools* (ou gatilhos) para a triagem das suspeitas e revisão de prontuários para a verificação da imputação causal. Dos 217 pacientes incluídos no estudo, 118 apresentaram pelo menos um gatilho, com confirmação da RAM em 82 (37,8%). A incidência de dor de cabeça (0,5%), já conhecida na literatura, foi o único evento adverso potencial no SNC. Não houve descrição de sua gravidade e causalidade (tabela 3). Os autores relataram que, de modo geral, as RAM tiveram imputação causal provável e possível (55,3% vs. 44,7%) e estiveram associadas ao uso de, principalmente, lopinavir/ritonavir e umifenovir (tabela 3). As comorbidades mais frequentes reportadas foram hipertensão, doença cardiovascular, doença cerebrovascular, diabetes, câncer, doença renal crônica, doença hepática crônica, HIV e/ou

TABELA 3. Frequência e gravidade dos eventos adversos ocorridos no sistema nervoso central potencialmente associados aos medicamentos utilizados na COVID-19, segundo tipo de tratamento (curativo ou profilático)

Estudo	Tratamento	Medicamento	Dose e via de administração ^a	Reações adversas a medicamentos (%)	Gravidade	Nexo causal
Darko et al. (11)	Curativo	Azitromicina, cloroquina, doxiciclina, hidroxicloroquina, hidroxicloroquina/azitromicina	-	<ul style="list-style-type: none"> Tontura (6,9) Dor de cabeça (4,9) Tremor (3,0) Inquietação (0,1) Disgeusia (0,1) Insônia (3,9) Alucinações (2,0) Sonolência (0,1) Alteração de humor (0,1) Distúrbios de fala (0,1) 	Dor de cabeça (1,9%) grave	-
Kulkarni et al. (12)	Profilático	Hidroxicloroquina	400-800 mg (VO)	<ul style="list-style-type: none"> Dor de cabeça (15,7) Tontura (6,4) Visão turva (2,9) <i>Tinnitus</i> (zumbido) (1,4) Labilidade emocional (0,7) Irritabilidade (0,7) Ataxia (0,7) 	Não reportado	-
Fernando et al. (13)	Curativo	Hidroxicloroquina, ceftriaxona, lopinavir/ritonavir	400 mg (VO) 4 g (IV) 800/200 mg (VO)	Mioclonia bilateral, assíncrona e irregular nos membros superiores e inferiores	Moderado a grave	Possível
Nagaraja et al. (14)	Profilático	Hidroxicloroquina	400-800mg (VO)	<ul style="list-style-type: none"> Dor de cabeça (6,0) Tontura (3,6) Sonolência (2,4) Movimentos extrapiramidais (1,2) <i>Tinnitus</i> (zumbido) (1,2) Pesadelos (0,6) Sonolência excessiva (2,4) Nervosismo (1,2) Ansiedade (0,6) 	Não reportado	-
Sun et al. (15)	Curativo	Umidefovir, lopinavir/ritonavir, cloroquina	Não reportado	Dor de cabeça (0,5)	Não grave	-
Mitjà et al. (16)	Profilático	Hidroxicloroquina	400-800 mg (VO)	Dor de cabeça, alteração do paladar e/ou tontura (21,7)	Não grave	-
Garcia et al. (17)	Curativo	Hidroxicloroquina; hidroxicloroquina/azitromicina; remdesivir; tocilizumab; lopinavir/ritonavir	Hidroxicloroquina (200-800 mg – VO)	<ul style="list-style-type: none"> Transtornos psicóticos – principalmente associados a alucinações visuais, agitações ou agressões (0,7) Suicídios (0,2) Autolesão intencional (0,2) Confusão (0,1) Insônia ou ansiedade (0,4) 	Grave ^b Não grave	-
Arbelo et al. (18)	Curativo	Interação medicamentosa entre lopinavir/ritonavir e quetiapina, haloperidol ou trazodona	Lopinavir/ritonavir dose 200/50 mg 2 U/12 h	<ul style="list-style-type: none"> Sonolência (4,3) Confusão (1,4) 	Não reportado	Possível

^a IV: via intravenosa; VO: via oral.

^b Suicídio, autolesão intencional, desordens psicóticas com alucinações.

doença pulmonar obstrutiva crônica, que acometeram 28,6% dos participantes

Mitjà et al. (16) desenvolveram um ensaio clínico de fase 3 por *clusters* em três distritos administrativos de saúde na Catalunha, Espanha. Os participantes compreenderam indivíduos sem COVID-19 ou assintomáticos que estavam em contato direto com pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2. As comorbidades identificadas foram doenças cardiovasculares (n = 186), doenças respiratórias (n = 82), doenças metabólicas (n = 134) e doenças do sistema nervoso (n = 194). O grupo controle não utilizou qualquer tratamento específico. O grupo intervenção utilizou hidroxicloroquina. Ambos os grupos foram

monitorados para avaliação do *status* de saúde e coleta de *swabs* nasais. Portanto, o desfecho primário do estudo foi avaliar a eficácia da hidroxicloroquina como profilaxia para COVID-19. Com relação à segurança da hidroxicloroquina, 56,1% dos indivíduos apresentaram pelo menos uma RAM, sendo as manifestações no SNC (tabela 3) as segundas mais frequentes. Não foram detectados eventos no SNC graves e não foi realizada a análise da causalidade.

García et al. (17) avaliaram as notificações com suspeitas de reações neuropsiquiátricas associadas ao uso de hidroxicloroquina constantes na base de dados da OMS (VigiBase). Não foram descritas as comorbidades dos indivíduos. Por outro

lado, foram identificadas 1 754 notificações relativas ao uso de hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19, das quais 56 descreveram eventos adversos psiquiátricos. Houve 17 notificações de eventos psiquiátricos associados ao uso de outros medicamentos para COVID-19 (remdesivir, tocilizumab, lopinavir/ritonavir); e 52 eventos adversos potencialmente relacionados ao uso da hidroxicloroquina foram classificados como graves, a saber: suicídio (n = 28), autoflagelação (n = 3), desordens psicóticas (alucinação, agitação ou agressão, n = 12), insônia ou ansiedade (n = 7) e confusão (n = 2) (tabela 3). A maior parte das RAM graves associadas ao uso de remdesivir, tocilizumab ou lopinavir/ritonavir foi ansiedade ou agitação (7/10; 59%). Os autores não realizaram análise de causalidade.

Arbelo et al. (18) realizaram estudo transversal para descrever o perfil clínico psiquiátrico e as interações farmacológicas em pacientes internados com COVID-19. Os pacientes (n = 71) foram alocados em três grupos, de acordo com o diagnóstico psiquiátrico: pacientes com delírium (n = 25); pacientes com desordens psiquiátricas graves (psicoses, depressão maior, transtorno bipolar, espectro autista grave, incapacidade intelectual e doenças mentais graves) (n = 13); e pacientes com desordens psiquiátricas leves (n = 33). Diagnóstico psiquiátrico prévio foi registrado em 53 pacientes (74,6%), e 45 (63,4%) utilizavam pelo menos um medicamento com ação no SNC. Os tratamentos farmacológicos mais comuns para COVID-19 foram hidroxicloroquina, azitromicina e lopinavir/ritonavir, geralmente em associação (tabela 3). Os efeitos ocorridos no SNC potencialmente secundários à interação entre medicamentos utilizados para o tratamento psiquiátrico e para a COVID-19 foram sonolência (n = 3) e confusão (n = 1), com imputação causal possível. As interações medicamentosas que causaram os desfechos no SNC foram: lopinavir/ritonavir *versus* quetiapina (300 mg); lopinavir/ritonavir *versus* haloperidol (3 mg/dia) e lopinavir/ritonavir *versus* trazodona (5 mg/dia) (tabela 3). Os autores não classificaram os eventos potenciais quanto à gravidade.

DISCUSSÃO

No presente estudo sobre eventos adversos no SNC relacionados aos medicamentos utilizados na COVID-19, a estratégia de busca desenvolvida identificou oito estudos, sendo a maioria do tipo observacional. Eventos adversos foram reportados, notadamente, em profissionais da saúde e em indivíduos do sexo feminino.

Os profissionais da saúde, por estarem na linha de frente do combate à COVID-19, apresentam maior risco de contaminação e, conseqüentemente, maior chance de exporem pacientes e colegas de trabalho à infecção por SARS-CoV-2 (19). Nosso estudo corrobora a metanálise desenvolvida por Gómez-Ochoa et al. (20), a qual verificou que 69% dos profissionais de saúde diagnosticados com COVID-19 eram mulheres com média de idade de 40,1±12,3 anos. A representação das mulheres no setor da saúde vem aumentando ao longo do tempo, particularmente entre médicos, dentistas e farmacêuticos (21). Entre os trabalhadores da enfermagem, as mulheres compreendem a maioria em todas as seis Regiões da OMS (21). Isso justifica a maior incidência de profissionais da saúde e do sexo feminino em tratamento curativo para a COVID-19 observada em nossa revisão.

Com relação a comorbidades, Gómez-Ochoa et al. (20) também verificaram que os profissionais de saúde com COVID-19

apresentaram as mesmas comorbidades observadas no presente estudo (hipertensão, doença cardiovascular, diabetes tipo 2 e doença respiratória). Porém, os autores não estudaram a associação entre a presença dessas comorbidades e a ocorrência da infecção viral (20). As evidências indicam uma relação entre a presença das comorbidades supracitadas e a ocorrência de doença grave, mas não que a presença das comorbidade favoreça a infecção (22).

Segundo protocolo internacional (23), não há evidências de benefícios na redução da mortalidade, necessidade de ventilação mecânica ou tempo necessário para a melhora clínica da COVID-19 com hidroxicloroquina, cloroquina ou lopinavir/ritonavir. Por outro lado, o uso profilático da hidroxicloroquina reduziu, modestamente, o risco de infecção em um estudo anterior (baixa qualidade da evidência devido a elevado risco de viés-imprecisão) (23). O mesmo se observa para os antibióticos (azitromicina e doxiciclina), para os quais também há ausência de benefícios significativos para as formas leve, moderada ou grave da COVID-19 (23). Portanto, esses medicamentos não são recomendados para tratamento ou profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 (24).

Embora a maioria das RAM identificadas no SNC e psiquiátricas tenha sido conhecida e não grave, a frequência de ocorrência pode ser maior em função da pandemia (25, 26), da automedicação e do uso *off-label* dos medicamentos (27). Embora o número de notificações de eventos adversos associados ao uso *off-label* de medicamentos seja maior em relação à notificação de eventos adversos associados ao uso de acordo com as especificações em bula (28), não se pode excluir a possibilidade de subnotificação devido ao desconhecimento dos profissionais da saúde, tanto em relação ao evento propriamente dito quanto ao modo de notificação (29). Pode-se, assim, extrapolar essa hipótese para eventos adversos graves e inesperados no SNC decorrentes do uso *off-label* de medicamentos para a COVID-19, principalmente aqueles cujas manifestações clínicas são similares aos sinais e sintomas das comorbidades do indivíduo ou da doença *per se* (8), ou, ainda, para os desfechos de interações medicamentosas (18). Esses fatores limitam a análise de causalidade.

Quatro estudos avaliaram a causalidade das RAM, mas apenas dois reportaram o instrumento utilizado (11, 15). Todos foram do tipo observacional, e a imputação causal dos eventos adversos potenciais no SNC foi possível. Observa-se que os pacientes estavam em uso concomitante de medicamentos (13, 18), apresentaram interações medicamentosas (18) e foram diagnosticados com COVID-19 (13, 18). O uso concomitante de medicamentos e a interação são causas alternativas que também podem explicar a ocorrência de manifestações no SNC. O desenho epidemiológico observacional, a documentação inadequada em prontuários médicos e a baixa qualidade do relato das notificações espontâneas de RAM podem prejudicar a geração de sinais em farmacovigilância (30) e, conseqüentemente, a segurança do paciente em uso de medicamentos.

Pela emergência em saúde pública relacionada à pandemia de COVID-19, a maioria dos estudos incluídos foi observacional, sendo três de desenho transversal. As análises desses estudos apresentam importantes vieses em relação a ensaios clínicos prospectivos. Não é possível, por exemplo, definir com algum grau de confiança a relação de causa e efeito entre as variáveis analisadas. Entre os estudos incluídos, quatro (50%) realizaram

a coleta de dados a partir de banco de dados informatizados ou de prontuários eletrônicos.

Apesar disso, a presente revisão contribuiu para identificar os eventos adversos potenciais ocorridos no SNC induzidos por medicamentos que foram utilizados para profilaxia ou no tratamento da COVID-19. Tratam-se de sinais e sintomas inespecíficos, os quais podem ser confundidos com as manifestações clínicas provocadas pela COVID-19. Embora apenas a minoria tenha sido de eventos graves e inesperados, ainda assim esses eventos podem contribuir para a ocorrência de óbito e exigem medidas de manejo farmacológico. Além disso, o uso *off-label* dessas tecnologias pode prejudicar a detecção desses sintomas, resultando na subnotificação de casos e prejuízo à análise de causalidade.

Em conclusão, os resultados desta revisão de escopo corroboram os protocolos clínicos e as diretrizes nacional (31) e internacionais (23, 24) que não recomendam o uso da maioria dos medicamentos potencialmente envolvidos na ocorrência de eventos adversos ao SNC nem para profilaxia, nem para tratamento da COVID-19. Além disso, os dados sugerem a necessidade de os profissionais da saúde desenvolverem trabalho multidisciplinar para a avaliação da segurança da farmacoterapia utilizada na COVID-19.

Os eventos adversos potenciais ocorridos no SNC foram inespecíficos e, geralmente, associados ao uso, por profissionais da saúde, de hidroxiquina em monoterapia ou em associação para o tratamento curativo da COVID-19. Os dados corroboram a relação desfavorável do risco/benefício desses medicamentos

na prevenção e no manejo dos sinais e sintomas da infecção por SARS-CoV-2.

Contribuição dos autores. LRLP e FRV conceberam a ideia original. VM, VPP, STSP e JPVR elaboraram a estratégia de busca, coletaram os dados e analisaram os dados, interpretaram os resultados e escreveram o artigo. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

Financiamento. Programa Unificado de Bolsas (PUB) da Universidade de São Paulo (USP) - processo FCFRP-USP n° 324/2020. Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC-FCFRP-USP) - processo FCFRP-USP n° 1411/2020.

Conflito de interesses. Nada declarado pelos autores.

Agradecimentos. Os autores gostariam de agradecer ao Programa Unificado de Bolsas (PUB) da Universidade de São Paulo (USP) e ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC-FCFRP-USP) pelas bolsas de iniciação científica concedidas (processo FCFRP-USP n° 324/2020 e processo FCFRP-USP n° 1411/2020).

Declaração. As opiniões expressas no manuscrito são de responsabilidade exclusiva dos autores e não refletem necessariamente a opinião ou política da RPSP/PAJPH ou da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS).

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> Acessado em 20 de outubro de 2021.
- Buckle DR, Erhardt PW, Ganellin R, Kobayashi T, Perun TJ, Proudfoot J, et al. Glossary of terms used in medicinal chemistry. Part II (IUPAC Recommendations 2013). *Pure Appl Chem*. 2013;85(8):1725–58. doi: 10.1351/PAC-REC-12-11-23
- Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Diretoria Colegiada. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 406, de 22 de julho de 2020. Brasília: Diário Oficial da União; 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-406-de-22-de-julho-de-2020-269155491> Acessado em 20 de outubro de 2021.
- WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - Interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497–511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
- Pereira MG, Galvão TF, Silva MT. Saúde baseada em evidências. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016. Pp. 160.
- Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(5):1073–85. doi: 10.1002/acn3.51350
- Borah P, Deb PK, Chandrasekaran B, Goyal M, Bansal M, Hussain S, et al. Neurological consequences of SARS-CoV-2 infection and concurrence of treatment-induced neuropsychiatric adverse events in COVID-19 Patients: navigating the uncharted. *Front Mol Biosci*. 2021;8:627723. doi: 10.3389/fmolb.2021.627723
- Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005;8(1):19–32. doi: 10.1080/1364557032000119616
- Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4
- Darko DA, Seaneke SK, Sabblah GT, Ashie A, Asamoah-Amokohene A, Ewudzie JS, et al. Preliminary findings from stimulated spontaneous reporting of adverse drug reactions during COVID-19 pandemic: an experience from Ghana. *Ghana Med J*. 2020;54(4 Suppl):62–70. doi: 10.4314/gmj.v54i4s.10
- Kulkarni R, Kinikar A, Jadhav T. Adverse drug reaction profile of prophylactic hydroxychloroquine for COVID-19 among doctors. *Med J DY Patil Vidyapeeth*. 2020;13(3):204–7. doi: 10.4103/mjrdypu.mjrdypu_220_20
- Fernando EZ, Yu JRT, Santos SMA, Jamora RDG. Involuntary movements following administration of hydroxychloroquine for COVID-19 pneumonia. *J Mov Disord*. 2021;14(1):75–7. doi: 10.14802/jmd.20091
- Nagaraja BS, Ramesh KN, Dhar D, Mondal MS, Dey T, Saha S, et al. HyPE study: hydroxychloroquine prophylaxis-related adverse events' analysis among healthcare workers during COVID-19 pandemic: a rising public health concern. *J Public Health (Oxf)*. 2020;42(3):493–503. doi: 10.1093/pubmed/fdaa074
- Sun J, Deng X, Chen X, Huang J, Huang S, Li Y, et al. Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by hospital pharmacovigilance system. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):791–7. doi: 10.1002/cpt.1866
- Mitić O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, et al. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of COVID-19. *N Engl J Med*. 2021;384(5):417–27. doi: 10.1056/NEJMoa2021801
- Garcia P, Revet A, Yroni A, Rousseau V, Degboe Y, Monasturc F. Psychiatric disorders and hydroxychloroquine for

- coronavirus disease 2019 (COVID-19): a VigiBase study. *Drug Saf.* 2020;43(12):1315-22. doi: 10.1007/s40264-020-01013-3
18. Arbelo N, López-Pelayo H, Sagué M, Madero S, Pinzón-Espinosa J, Gomes-da-Costa S, et al. Psychiatric clinical profiles and pharmacological interactions in covid-19 inpatients referred to a consultation liaison psychiatry unit: a cross-sectional study. *Psychiatr Q.* 2021;92(3):1021-33. doi: 10.1007/s11126-020-09868-6
 19. Teixeira CFS, Soares CM, Souza EA, Lisboa ES, Pinto ICM, Andrade LR, et al. A saúde dos profissionais de saúde no enfrentamento da pandemia de COVID-19. *Cienc Saude Coletiva.* 2020;25(9):3465-74. doi: 10.1590/1413-81232020259.19562020
 20. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, Raguindin PF, Roa-Díaz ZM, Wyssmann BM, et al. COVID-19 in health-care workers: a living systematic review and meta-analysis of prevalence, risk factors, clinical characteristics, and outcomes. *Am J Epidemiol.* 2021;190(1):161-75. doi: 10.1093/aje/kwaa191
 21. Boniol M, McIsaac M, Xu L, Wuliji T, Diallo K, Campbell J. Gender equity in the health workforce: analysis of 104 countries. Geneva: World Health Organization; 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311314/WHO-HIS-HWF-Gender-WP1-2019.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> Acessado em 20 de outubro de 2021.
 22. Gupta A, Marzook H, Ahmad F. Comorbidities and clinical complications associated with SARS-CoV-2 infection: an overview. *Clin Exp Med.* 2022;1:1-19. doi: 10.1007/s10238-022-00821-4
 23. Pan American Health Organization. Ongoing living update of potential COVID-19 therapeutics options: summary of evidence. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719> Acessado em 26 de novembro de 2021.
 24. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. 22 April 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1419047/retrieve> Acessado em 10 de maio de 2022
 25. Fallani E, Cevenini F, Lazzarini PE, Verdini A, Saponara S. Off-Label use of hydroxychloroquine in COVID-19: Analysis of reports of suspected adverse reactions from the Italian National Network of Pharmacovigilance. *J Clin Pharmacol.* 2022; 62(5):646-655.
 26. Motola D, Bonaldo G, Montanaro N. Safety profile of hydroxychloroquine used off-label for the treatment of patients with COVID-19: A descriptive study based on EudraVigilance data. *Fundam Clin Pharmacol.* 2022. Epub ahead of print.
 27. Andrade MC, Chaves MFF, Souza TFMP. Analysis in pandemic time of detection methods, off-label prescriptions and indiscriminate use of drugs in the Agreste of Pernambuco: adverse drug reactions (ADRs). *Res Soc Dev.* 2021;10(14):e311101422193. doi: 10.33448/rsd-v10i14.22193
 28. Egualé T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, et al. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med.* 2016;176(1):55-63. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.6058
 29. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32(1):19-31. doi: 10.2165/00002018-200932010-00002
 30. Varallo FR, Planeta CS, Mastroianni PC. Effectiveness of pharmacovigilance: multifaceted educational intervention related to the knowledge, skills and attitudes of multidisciplinary hospital staff. *Clinics (Sao Paulo).* 2017;72(1):51-7. doi: 10.6061/clinics/2017(01)09
 31. Brasil, Ministério da Saúde. Diretrizes brasileiras para tratamento hospitalar do paciente com COVID-19 – Capítulo 2: tratamento farmacológico. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/diretrizes-brasileiras_tratamentohospitalarpaciente_capii.pdf Acessado em 20 de outubro de 2020.

Manuscrito submetido em 23 de dezembro de 2021. Aceito em versão revisada em 23 de maio de 2022.

Central nervous system adverse events potentially associated with drugs used for COVID-19: scoping review

ABSTRACT

Objective. To identify central nervous system (CNS) adverse events potentially associated with prophylaxis or drug treatment for COVID-19, and to describe the characteristic of the individuals affected.

Methods. A scoping review was performed using a search strategy to retrieve articles from PubMed, EMBASE, SciELO, Scopus, CINAHL and BVS databases. Studies reporting on individuals receiving prophylactic or curative drugs for COVID-19 with at least one CNS adverse event were included. Articles reporting on CNS adverse events associated with medication for other health conditions were excluded.

Results. The search retrieved 1 547 articles, eight of which met the inclusion criteria. Seven studies had an observational design. A total of 3 035 individuals were assessed, of whom 1 701 were health care professionals and 1 978 were women. Curative treatment with hydroxychloroquine, chloroquine, lopinavir/ritonavir, and azithromycin was the most frequent (n = 5). The most common adverse events were headache, dizziness, mood disturbances, and drowsiness. Suicide was the most frequent severe event. Six adverse events were unexpected for hydroxychloroquine, chloroquine, and doxycycline.

Conclusion. Potential CNS adverse events were unspecific and in general potentially associated with the use of hydroxychloroquine (monotherapy or associated with antibiotics). The data confirm the unfavorable risk/benefit profile of these drugs for the prevention and management of signs and symptoms of SARS-CoV-2 infection.

Keywords

COVID-19; drug-related side effects and adverse reactions; neurologic manifestations.

Eventos adversos en el sistema nervioso central potencialmente relacionados con los medicamentos para tratar la COVID-19: revisión exploratoria

RESUMEN

Objetivo. Identificar los eventos adversos en el sistema nervioso central (SNC) potencialmente relacionados con el uso de medicamentos empleados para profilaxis o tratamiento de la COVID-19, y caracterizar a las personas afectadas.

Métodos. Se realizó una revisión exploratoria a partir de una estrategia de búsqueda en las bases de datos PubMed, EMBASE, SciELO, Scopus, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) y la Biblioteca Virtual de Salud (BVS). Se incluyeron estudios de personas que emplearon medicamentos con fines profilácticos o curativos para la COVID-19 y presentaron al menos un evento adverso en el SNC. Se excluyeron los artículos en los cuales se notificaron eventos adversos en el SNC potencialmente relacionados con medicamentos para tratar otros problemas de salud.

Resultados. Se recuperaron 1 547 artículos, de los cuales ocho cumplieron con los criterios de admisibilidad. Siete estudios tuvieron un diseño observacional. Se analizaron 3 035 personas, de las cuales 1 701 eran profesionales de salud y 1 978, mujeres. El tratamiento más utilizado fue el curativo ($n = 5$), con hidroxicloroquina, cloroquina, lopinavir/ritonavir y azitromicina. Los eventos adversos comúnmente citados fueron dolor de cabeza, mareos, trastornos del estado de ánimo y somnolencia. El suicidio fue el evento grave más frecuente. Seis eventos inesperados (mioclonías, temblor, trastorno de la marcha, disgeusia, hiperhidrosis y desasosiego) guardaron relación con el empleo de hidroxicloroquina, cloroquina y doxiciclina.

Conclusión. Los eventos adversos del SNC fueron inespecíficos y, en general, posiblemente estuvieron relacionados con el uso de hidroxicloroquina (sola o combinada) para el tratamiento curativo de la COVID-19. Los datos corroboran la relación desfavorable de riesgo/beneficio de esos medicamentos en la prevención y el manejo de los signos y síntomas de la infección por el SARS-CoV-2.

Palabras clave

COVID-19; efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos; manifestaciones neurológicas.
