

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS E COVID-19: ASPECTOS NO MANEJO TERAPÊUTICO

VICTOR HUGO SCHALY CORDOVA

PORTO ALEGRE, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

Victor Hugo Schaly Cordova

MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS E COVID-19: GUIA SOBRE POSSÍVEIS INTERAÇÕES
MEDICAMENTOSAS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Rio grande do Sul
como requisito à obtenção do título de grau
de Farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Silva Belmonte-de-Abreu

Porto Alegre, 2022

APRESENTAÇÃO

Esse trabalho de conclusão de curso foi elaborado nas normas da revista *Clinical and Biomedical Research* a qual as instruções seguem em anexo e submetido na categoria de Artigo de Revisão

MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS E COVID-19: UM GUIA SOBRE POSSÍVEIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Victor Hugo Schaly Cordova*^{1,2}, B.Sc

Paulo Silva Belmonte de Abreu^{2,3}, Ph. D

*autor correspondente. E-mail: victorhugocordova@hotmail.com, endereço: R. Ramiro Barcelos, 2350 - Santa Cecília, Porto Alegre - RS, 90035-007

1- Faculdade de Farmácia- Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

2- Programa de psicoses esquizofrênicas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

3-Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, UFRGS

4-Faculdade de Medicina-UFRGS, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

RESUMO

No mês de março de 2020, a Organização mundial da saúde (OMS) declarou estado de pandemia, em decorrência do vírus SARS-CoV-2/COVID-19. No início de 2021 foram registrados 83.715.617 casos confirmados e 1.835.901 mortes por COVID-19. Desse modo, mundialmente há um esforço no sentido de desenvolver protocolos eficazes para o tratamento dessa doença. Uma das dificuldades encontradas é devido à heterogeneidade com o qual a COVID-19 afeta diferentes pacientes, devido à comorbidades. É preciso, também, levar em conta os potenciais interações ocorridas entre esses medicamentos e medicamentos utilizados cronicamente pelos pacientes. Nesse contexto, se enquadram os pacientes que possuam transtornos psiquiátricos, como transtorno depressivo maior, transtorno afetivo bipolar e esquizofrenia. Esses pacientes geralmente fazem uso de medicamentos de maneira crônica no manejo desses transtornos. Esse estudo teve como objetivo identificar os medicamentos mais citados no tratamento da COVID-19 e avaliar suas interações com medicamentos descritos em protocolos para o tratamento de transtornos de humor e psicóticos. Foi feita uma revisão bibliográfica narrativa acerca de medicamentos mais citados para COVID-19 e pesquisado possíveis interações entre os 5 medicamentos mais citados e protocolos no tratamento de esquizofrenia, transtorno depressivo maior e transtorno afetivo bipolar. Foram considerados 117 estudos, após as exclusões. Os medicamentos mais citados foram Hidroxicloroquina/Cloroquina (26 artigos), seguido por tocilizumabe (10 artigos), ivermectina e remdesivir (8 artigos cada) e favipiravir (7 artigos) A hidroxicloroquina/cloroquina apresentou vários resultados conflitantes e foi o medicamento mais associado com interações medicamentosas em todas as classes de medicamentos estudadas.

Palavras-chave: Esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão, psicofármacos, COVID, coronavírus, SARS-CoV-2

ABSTRACT

In March 2020, the World Health Organization (WHO) declared a pandemic status due to SARS-CoV-2/COVID-19 virus. At the beginning of 2021 were recorded 83,715,617 confirmed cases and 1,835,901 deaths by COVID-19. Thus, worldwide an effort to development effective protocols to treat this disease. One of difficulties meeting is due to heterogeneity with which the COVID-19 affect the different patients, due to comorbidities. It is also necessary, consider the potentials interactions occurred between these drugs and that chronically used drugs by the patients. In this context are included patients with psychiatric disorders, as Major Depressive Disorder (MDD), Bipolar Affective Disorder (BAD) and Schizophrenia. These patients generally take drugs chronically to management of these disturbs. This work aimed identify the most cited drugs in COVID-19 treatment and evaluate its interactions with drugs describes in protocols to treatment of mood and psychotic disorders. It was made a narrative review about the most cited drugs to COVID-19 and search possible interactions between the 5 most cited drugs and protocols in treatment of Schizophrenia, MDD and BAD. Were considered 117 studies, after exclusions. The most cited drugs were Hydroxychloroquine/Chloroquine (26 article), followed by tocilizumab (10 articles), ivermectin and remdesivir (8 articles each) and favipiravir (7 articles). Hydroxychloroquine/Chloroquine show several conflicting results and was the drug most associated with drug interactions in all classes of studied drugs.

Keywords: Schizophrenia, bipolar disorder, depression, psychopharmaceutical, COVID, SARS-CoV-2

*(...)Olhai para os lírios do
campo, como eles crescem; não
trabalham nem fiam;
E eu vos digo que nem mesmo
Salomão, em toda a sua glória,
se vestiu como qualquer deles...*

Mateus 6:28,29

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, por ser uma presença constante na minha vida

Aos meus pais, Ana Lucia e Renato por terem possibilitado que esse sonho se tornasse realidade

Aos meus avós, Edeimar e Ignês, meu irmão Gabriel e toda minha família, porque é sempre a base de tudo!

Ao Benjamim, o “filho” que a vida me emprestou, por todos os momentos de alegria

Ao meu orientador, Paulo Silva Belmonte-de-Abreu, por ter aceitado o “duplo” desafio de me orientar duas vezes

À amiga Ana Paula Anzolin, por sua “orientação” não-oficial e todo seu apoio

Aos professores do PPG de Psiquiatria e Ciências do Comportamento, em especial à Keila Maria Mendes Cereser e a Maria Inês Rodrigues Lobato, que tiveram um papel crucial na minha formação

Aos residentes do PRODESQ, em especial à Cintya Kelly Moura Ogliari, pela amizade e por contribuírem tanto no meu aprendizado sobre esquizofrenia

A você que está lendo este trabalho e a todos que me acompanharam até aqui, o meu

MUITO OBRIGADO!!

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	8
Mecanismos de infecção e Fisiopatologia na SARS-COV-2	8
Fases da COVID-19	10
Incubação	10
Inflamação	10
TRANSTORNO DE HUMOR.....	11
Transtorno Depressivo Maior (TDM).....	11
Tratamento da Depressão.....	12
Transtorno Afetivo Bipolar (TAB).....	14
Tratamento do TAB.....	14
TRANSTORNOS PSICÓTICOS.....	15
Tratamento dos Transtornos Psicóticos.....	16
Protocolos no Tratamento da COVID-19.....	16
OBJETIVOS.....	17
METODOLOGIA.....	17
RESULTADOS E DISCUÇÃO.....	18
Cloroquina/Hidroxiclороquina.....	24
Tocilizumabe.....	26
Ivermectina.....	26
Remdesivir.....	27
Favipiravir.....	28
Manejo da COVID-19 em pacientes Esquizofrêncios.....	29
Manejo da COVID em pacientes com TDM e TAB.....	31
CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS.....	33
ANEXO 1 Diretrizes da revista.....	48

MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS E COVID-19: GUIA SOBRE POSSÍVEIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INTRODUÇÃO

No mês de março de 2020, a Organização mundial da saúde (OMS) declarou estado de pandemia, em decorrência do vírus SARS-CoV-2/COVID-19. No início de 2021 foram registrados 83.715.617 casos confirmados e 1.835.901 mortes por COVID-19 (1). A inexistência de um tratamento comprovadamente eficaz tem sido um sério problema, isso tem levado a elaboração de protocolos de tratamento empírico, sem uma evidência conclusiva de eficácia(2).

Mecanismos de infecção e Fisiopatologia na SARS-COV-2

A transmissão do vírus se dá por vias aéreas, de pessoa para pessoa, principalmente em gotículas de saliva, na forma de aerossol. Dentro do corpo, o vírus se liga a receptores na superfície das células hospedeiras e entra nessas células por processos de endocitose ou fusão de membrana. Quatro estruturas proteicas compõem o coronavírus, as *spike* (S), membrana (M), envelope (E) e proteínas nucleocapsídicas (N). As proteínas S são protuberâncias na superfície viral e são as mais importantes no papel de adesão e penetração nas células hospedeiras. São compostas pelas subunidades S₁ e S₂. A primeira tem a função de promover a adesão à célula hospedeira e a segunda desempenha um papel na fusão das membranas celular e viral(3).

Um dos receptores para o SARS-COV-2 é o ACE-2, que é altamente expresso nas células epiteliais do pulmão. É nesse receptor que a proteína S se liga, para iniciar a invasão. Após a ligação da proteína S ao receptor, ela passa por um processo de ativação de duas etapas de clivagem. A primeira etapa prepara o sítio de clivagem em S₁/S₂. A segunda etapa cliva para a ativação na posição adjacente para fusão do peptídeo dentro da subunidade S₂. A primeira clivagem estabiliza a subunidade S₂ no sítio de aderência e a segunda provavelmente ativa a proteína S causando mudanças conformacionais, levando à fusão das membranas do vírus e da célula hospedeira (4).

Após esse processo de fusão de membranas, o vírus entra nas células epiteliais alveolares e o conteúdo é lançado para dentro. Uma vez dentro da célula, o vírus inicia o processo de formação de uma fita de RNA negativa a partir de uma fita de RNA positiva pré-existente através da atividade da enzima RNA polimerase. Essa nova fita de RNA negativo formada serve para produzir novas fitas de RNA positivo, as quais vão sintetizar novas proteínas no citoplasma da célula. A proteína viral N se liga no novo RNA genômico e a proteína M facilita a integração ao retículo endoplasmático celular. Esses novos nucleocapsídios são então envolvidos pela membrana do retículo endoplasmático e são transportadas para o lúmen, de onde elas são transportadas por vesículas de Golgi até a membrana celular e por exocitose são lançadas no meio extracelular. As novas partículas

virais, então, estão prontas para invadir outras células, formando novo material infectante para transmissão comunitária, por vias respiratórias(3).

Pouco ainda se sabe sobre a fisiopatologia do COVID-19, porém, pode-se observar duas fases distintas. Na primeira fase, que é assintomática começa com a entrada do vírus pelas vias respiratórias. Nessa fase o vírus se liga em receptores expressos nas células epiteliais nasais. O vírus inicia uma replicação e propagação local, com infecção das células ciliadas das vias aéreas por onde é propagado. Essa fase dura cerca de dois dias, a resposta imune iniciada durante essa fase é limitada. Apesar de haver uma baixa carga viral nesse momento, o indivíduo está altamente infeccioso e o vírus já pode ser detectado por testes com *swab* nasal(2).

Na segunda fase, há uma migração do vírus através do trato respiratório. Devido à infecção das vias aéreas superiores, a doença começa a manifestar sintomas como febre, mal-estar e tosse seca. Uma grande resposta imune ocorre durante essa fase, envolvendo o lançamento do motivo ligante C-X-C da quimiocina 10 (CXCL-10) e interferons (IFN- α , IFN- γ) de células infectadas pelo vírus. A maioria dos pacientes não progride além dessa fase, pois a resposta imune nesse momento é suficiente para conter o avanço da infecção(2).

Contudo, cerca de 20% dos pacientes evoluem para uma infecção do trato respiratório inferior, o que leva a quadros de síndrome aguda respiratória que são graves. Os vírus invadem e se replicam no interior das células dos alvéolos pulmonares tipo 2 e iniciam a replicação, produzindo mais nucleocapsídios virais. Os pneumócitos carregados de vírus emitem diferentes citocinas e marcadores inflamatórios como as interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 e IL-12), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), IFN- γ e IFN-b, CXCL-10, proteína quimioatraente de monócito-1 (MCP-1) e proteína inflamatória do macrófago-1 a (MIP-1a). Esse processo é conhecido como “tempestade de citocinas” que age como um quimioatraente para neutrófilos, células-T CD4 *helper* e células-T CD8 citotóxicas, as quais começam a ser sequestradas pelo tecido pulmonar. Essas células, são responsáveis por combater o vírus, mas nesse processo desencadeiam processo inflamatório e consequente dano no tecido pulmonar. A célula hospedeira entra em apoptose, lançando novas partículas virais que invadem outras células alveolares e repetem esse ciclo. Esse dano persistente causado pelo processo inflamatório nos pulmões leva a perda dos dois tipos de pneumócitos, causando um dano alveolar difuso, podendo levar a uma síndrome respiratória aguda (2).

A presença de comorbidades, como hipertensão, diabetes, síndromes respiratórias e problemas cardíacos são agravantes do estado clínico(5). Interações medicamentosas são outro ponto a ser considerado, considerando os diferentes protocolos utilizados no tratamento do COVID-19 e os tratamentos prévios, realizados pelo paciente no tratamento de outras doenças. Dentre estas, pode-se citar os transtornos psiquiátricos.

Fases do COVID-19

Não há um consenso internacional acerca da classificação do estado clínico da COVID-19. McCullough *et al*(6) classificou o ciclo da COVID do seguinte modo:

Incubação

Como uma doença infecciosa, o vírus da COVID-19 possui um período de incubação, que pode ser de 4 a 14 dias. Nesse momento, ocorre a replicação viral. Nessa fase, o paciente pode se apresentar assintomático ou apresentar sintomas como febre baixa, cefaleia persistente, astenia, anosmia e ageusia. Nessa fase, são frequentes algumas alterações laboratoriais como leucopenia, leucocitose e linfopenia (mais comum, ocorrem cerca de 80% dos casos). Pode ocorrer aumento das enzimas hepáticas, sendo o aumento da gama glutamil-transferase anterior ao aumento das transaminases. O D-dímero pode estar aumentado, indicando nesse caso o início da fase 2A.

Exames de imagem geralmente se apresentam inalterados nessa fase, porém, pode ser observada opacidade em vidro fosco com distribuição subpleural, periférica, de localização variável, difusa ou com discreta predominância nas bases pulmonares.

Inflamação

É classificada em duas subcategorias, 2A e 2B. Na primeira, ocorre a diminuição da replicação viral e intensificação da resposta inflamatórias, com ocorrência de tosse seca, febre ($>37,8^{\circ}\text{C}$), mialgia, artralgia, calafrios e hipotermia. Entre as alterações laboratoriais, estão: aumento progressivo do D-dímeros e marcadores inflamatórios; aumento das transaminases; plaquetopenia discreta entre outros.

Em exames radiológicos é frequente a opacidade do espaço aéreo (alveolares) ou infiltrado alvéolo-intersticial, multilobares e bilaterais. Presença de opacidade em vidro fosco, espessamento de septo inter e intralobular e pavimentação em mosaico irregular.

Na fase 2B (a partir do 7º dia) ocorre a finalização da replicação viral, ocorrendo inflamação pulmonar e hipóxia. Percebe-se limitação física para atividades normais, aumento da frequência respiratória (acima de 24 incursões por minuto); dispneia leve; arritmia cardíaca, taquicardia ou crises hipertensivas súbitas; hipóxia (menor que 96% para jovens e menor que 93% para idosos). As alterações laboratoriais ocorridas na fase 2A se acentuam. Nos exames radiológicos, podem ser observados lesões do tipo “sinal de halo”, significando uma consolidação circundada por uma “nuvem” de vidro fosco.

A fase 3 (a partir do 10º dia) é chamada de hiper inflamatória e necessita de internação hospitalar. Nessa fase ocorre a intensificação da resposta inflamatórias e sintomas de maior gravidade, como a síndrome respiratória aguda (SARS-CoV-2) propriamente dita; insuficiência cardíaca e renal; linfocitose hemofagocítica secundária; hepatomegalia e esplenomegalia; aumento de linfonodos; *rash* cutâneo; sepse;

sangramento anormal; febre acima de 38,5° C; complicações cardíacas; choque; micro trombose sistêmica e alterações hematológicas tipo tromboembolismo pulmonar e síndrome de coagulação intravascular disseminada. As alterações laboratoriais se tornam mais acentuadas, com a presença de citopenias progressivas, aumento da creatinofosfoquinase (CPK), aumento do pró calcitonina, alterações de função hepáticas e renais.

TRANSTORNOS DE HUMOR

Esses transtornos são aqueles que afetam de alguma forma o humor. Seus principais representantes são o transtorno depressivo maior e o transtorno bipolar. Porém, no DSM-5 esses transtornos foram tratados separadamente, como Transtornos Depressivos e Transtorno Bipolar e Relacionados (7).

Transtorno depressivo maior (TDM)

Transtornos depressivos são caracterizados principalmente pelo humor deprimido e pela anedonia (falta de prazer). Outros sintomas como prejuízo cognitivo, irritabilidade, insônia ou hipersonia, perda ou ganho de peso, pensamentos recorrentes de morte e fadiga também podem estar presentes.

Esse grupo de transtornos abrange transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo maior (incluindo episódio depressivo maior), transtorno depressivo persistente (distímia), transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado. Aqui nos ateremos nos transtornos mais clássicos, o transtorno depressivo maior e a distímia.

A intensidade e a duração dos sintomas é o que diferencia esses transtornos. Os sintomas devem estar presentes por pelo menos 2 semanas, sendo que frequentemente duram mais. No caso da distímia, as perturbações de humor devem ser recorrentes e persistir por no mínimo 2 anos em adultos ou 1 ano em crianças. Os transtornos depressivos possuem uma prevalência maior em mulheres (duas vezes mais) quando comparada aos homens (8).

A etiologia e a fisiopatologia desses transtornos não são completamente elucidadas. A depressão possui uma herdabilidade relativamente baixa, de aproximadamente 37%, sendo de difícil estudo devido à complexibilidade e multiplicidade de genes associados à herdabilidade da depressão(9). Fatores ambientais (principalmente eventos traumáticos e estressantes) contribuem bastante para o aumento do risco de desenvolvimento da depressão. Esses eventos se mostraram capazes de causar alterações estruturais e químicas no cérebro(10).

As primeiras hipóteses propostas para explicar a fisiopatologia da depressão surgiram com a descoberta do mecanismo de ação dos antidepressivos, na década de 50. Pesquisas básicas hipotetizaram que os inibidores da monoamino oxidase (IMAO) aumentavam as concentrações cerebrais da noradrenalina e da serotonina, já outros

antidepressivos, como os tricíclicos teriam seu efeito explicado pela inibição da recaptação das monoaminas, noradrenalina e serotonina. Tudo isso culminou na hipótese catecolaminérgica, que propunha uma diminuição de noradrenalina no nível sináptico como fator patogénico dos transtornos depressivos(11).

Outras hipóteses mais atuais têm sido desenvolvidas para explicar a fisiopatologia da depressão, principalmente relacionados ao GABA e o glutamato, que são os principais neurotransmissores inibitório e excitatório do sistema nervoso central, respectivamente. Esse modelo levanta a hipótese de que estresse e depressão estão associados à inibição de ambos os neurotransmissores. Estudos combinando espectroscopia de ressonância magnética funcional (fMRI) mostraram uma diminuição do glutamato no córtex cingulado anterior está associado com a redução da conectividade com a insula e diminuição do oxigênio no sangue em estado de repouso na resposta a estímulos emocionais em transtornos de humor(12).

Tratamento da depressão

O tratamento da depressão é feito com o uso de antidepressivos, como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (IRSN) e tricíclicos. Usados principalmente nos casos moderados e severos, podendo estar associados com psicoterapia. Os primeiros antidepressivos desenvolvidos foram os inibidores da monoaminoxidase (IMAO). O primeiro descoberto foi a iproniazida em 1951, observando-se a mudança de humor em pacientes tratados para tuberculose. A MAO é uma enzima envolvida no metabolismo da serotonina noradrenalina e dopamina. Existe em duas formas, a MAO-A e a MAO-B. A inibição dessas enzimas, consequentemente, aumenta a concentração desses neurotransmissores.

Esses fármacos podem ser subdivididos em inibidores não-seletivos e irreversíveis, inibidores irreversíveis seletivos para MAO-A e reversíveis seletivos para MAO-A, sendo esse último mais recomendado pelo menor risco de reações adversas, como crises hipertensivas (13). Apesar de terem sido um grande avanço no seu tempo, esses antidepressivos não costumam ser a primeira escolha no tratamento da depressão devido aos riscos associados, como maior chance de reações adversas e interações com alimentos(14).

Outros grupos de antidepressivos como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação da noradrenalina e serotonina (IRNR) são muito utilizados e geralmente são os de primeira escolha. Esses antidepressivos são considerados de segunda geração e possuem consideravelmente menos reações adversas quando comparados com os IMAOs (15).

O mecanismo de ação desses medicamentos consiste na inibição da recaptação desses neurotransmissores (serotonina e/ou noradrenalina), que permanecem mais tempo na fenda sináptica desempenhando sua função(16).

Como terceira linha de escolha, temos os antidepressivos tricíclicos (ATC) e alguns antipsicóticos, como quetiapina e antidepressivos atípicos (com mecanismo de ação muito específico e não compreendido) como a trazodona.

Por fim, os IMAOs consistem na última opção de escolha para o tratamento de transtornos depressivos devido aos riscos já mostrados. Alternativas aos antidepressivos convencionais têm sido estudadas, principalmente relacionadas aos neurotransmissores

A esquetamina, um enantiomero da cetamina é um antagonista não competitivo do receptor *N*-metil-*D*-aspartato. Evidências dentro da literatura sugerem que, por meio do antagonismo do receptor NMDA, a escetamina produz um aumento transitório na liberação de glutamato, levando a aumentos na estimulação do receptor ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) e, subsequentemente, a aumentos na sinalização neurotrófica que restauram a função sináptica nessas regiões cerebrais(18).

Uma outra estratégia pode ser a associação de medicamentos, que deve ser baseada em tolerabilidade e eficácia. Dentre essas associações, as que apresentam maiores evidências de eficácia em pacientes depressivos refratários são aquelas com combinação de antidepressivos e antipsicóticos atípicos, como aripiprazol, quetiapina e risperidona (19–22).

Abaixo uma tabela com os principais medicamentos indicados no tratamento da depressão, segundo as diretrizes do *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment* (CANMAT) de 2016(14):

Tabela 1- Recomendação de antidepressivos segundo as diretrizes do *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment* (CANMAT) de 2016

Antidepressivo	Mecanismo	Faixa de dose
Primeira linha		
Agomelatina	Agonista MT1 e MT2; antagonista 5-HT2	25-50 mg
Bupropiona	IRND	150-300 mg
Citalopram	ISRS	20-40 mg
Desvenlafaxina	IRSN	50-100 mg
Duloxetina	IRSN	60mg
Escitalopram	ISRS	10-20 mg
Fluoxetina	ISRS	20-60 mg
Fluvoxamina	ISRS	100-300 mg
Mianserina	Agonista MT1 e MT2; antagonista 5-HT2	60-120 mg
Milnacipram	IRSN	100 mg
Mirtazapina	Agonista adrenérgico α 2; antagonista 5-HT2	15-45 mg
Paroxetina	ISRS	20-50 mg
Sertralina	ISRS	25-62 mg
Venlafaxina	IRSN	75-225 mg
Vortioxetina	Inibidor da recaptação da serotonina; agonista 5-HT1A; agonista parcial 5-HT1b e antagonista 5-HT1D; 5-HT3A e 5-HT7	5- 10-20 mg
Segunda linha		
Amitriptilina	Tricíclico	varios
Levomilnacipram*	ISNR	40-120 mg
Moclobemida*	Inibidor reversível da MAO-A	300-600 mg

Quetiapina	Antipsicótico atípico	150-300 mg
Seleginina transdermal#	Inibidor irreversível da MAO-B	6-12 mg/dia
Trazodona	Inibidor da recaptção da serotonina; antagonista 5-HT ₂	150-300 mg
Vilazodona	Inibidor da recaptção da serotonina; agonista parcial de 5-HT _{1A}	20-40 mg (titulados de 10 mg)
Terceira linha		
Fenelzina	Inibidor irreversível da MAO	45-90 mg
Tranicipromina	Inibidor irreversível da MAO	20-60 mg
Reboxitina	Inibidor da recaptção da noradrenalina	8-10 mg

Fonte: CANMAT, 2016

Transtorno Bipolar

O transtorno afetivo bipolar (TAB) ou transtorno maníaco-depressivo consiste em alternância em episódios depressivos (já descritos anteriormente) e maníacos, que são definidos pelo DSM-5 como: “Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária)”. Pode ser classificado em tipo I, tipo II e ciclotímico.

A diferença entre os dois tipos, se dá basicamente pela gravidade dos sintomas, no TAB tipo I, os episódios de perturbação do humor são graves a ponto de causar prejuízo acentuado nas relações afetivas e profissionais. Já no TAB tipo II esses sintomas não são acentuados a ponto de causarem esses prejuízos.

A ciclotimia está associada com cronicidade, envolvendo diversos períodos de sintomas hipomaníacos e depressivos distintos entre si. Porém, esses sintomas são insuficientes para preencher todos os critérios para um episódio depressivo maior ou para um episódio hipomaníaco (7).

Tratamento do Transtorno Bipolar

A abordagem farmacológica continua sendo a principal forma de tratamento dos transtornos bipolares. O tratamento do transtorno bipolar tipo I no Brasil, segue as diretrizes Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Essa diretriz norteia tanto os critérios diagnósticos, tratamento e mecanismos de regulação no território nacional.

Os medicamentos citados nesse protocolo são: lítio, ácido valpróico, carbamazepina, lamotrigina, risperidona, quetiapina, olanzapina, clozapina, haloperidol, fluoxetina. O protocolo também especifica critérios de exclusão para os tratamentos, classificados como absolutos e relativos. Alguns desses critérios são de especial interesse em pacientes com COVID. Podem representar um risco aos pacientes quando levado em conta os efeitos da doença em si e reações adversas oriundas dos medicamentos utilizados, principalmente aqueles efeitos relacionados a Problemas hematopoiéticos, cardiovasculares e renais (23).

Questões como risco de comportamento agressivo, suicídio, grau de autorreconhecimento da doença, capacidade de adesão ao tratamento deve ser levadas em consideração para a escolha do tratamento.

O carbonato de lítio é referido como o fármaco de primeira escolha para o tratamento de episódios maníacos, tanto pelo CANMAT quanto pelo CONITEC. Isso se deve ao alto grau de evidência e por ser o único fármaco que demonstra diminuição da mortalidade e suicidabilidade para todas as causas em pacientes com transtornos de humor (24,25).

Dentre os antipsicóticos, destacam-se a risperidona, como primeira escolha, seguido da olanzapina, haloperidol e quetiapina. O CANMAT inclui ainda divalproato, asenapina, aripiprazole, praliperidona e cariprazina. Esses medicamentos não foram incluídos no protocolo do CONITEC devido à não apresentarem eficácia maior quando comparado com os outros e possuem custo mais elevado(16,25).

Apesar da grande eficácia do lítio, a conduta terapêutica mais indicada é a associação de estabilizadores de humor com antipsicóticos de segunda geração. Esquemas terapêuticos com risperidona e carbonato de lítio são recomendados pelo protocolo brasileiro. A clozapina também é indicada, apesar de não haver evidências tão fortes como os outros fármacos(25).

TRANSTORNOS PSICÓTICOS

Transtornos psicóticos são aqueles que apresentam sintomas de alterações na sensopercepção, como alucinações (experiências semelhantes à percepção que ocorrem sem um estímulo externo, geralmente visuais ou auditivas) e delírios (são crenças fixas, não passíveis de mudança à luz de evidências conflitantes) que são chamados de sintomas positivos. Sintomas não relacionados a alterações da sensopercepção como embotamento afetivo e anedonia também são comuns, são chamados de sintomas negativos(6).

Há outros sintomas como discurso desorganizado, prejuízos cognitivos e sintomas motores. Como exemplo desses transtornos pode-se citar a esquizofrenia, Transtornos delirante, Transtorno psicótico breve, Transtorno esquizofreniforme e Transtorno esquizoafetivo. O DSM-5 classifica esses transtornos como sendo do espectro da esquizofrenia. Os sintomas citados são comuns a todos eles, diferenciando apenas no seu padrão de manifestação(7).

Várias hipóteses existem para explicar esses transtornos. A mais conhecida é a hipótese dopaminérgica. Essa hipótese relaciona os sintomas da esquizofrenia com uma hipofunção dopaminérgica no córtex pré-frontal (sintomas negativos) e uma hiperfunção secundária no córtex estriado (sintomas positivos) (26). Além do mais, todos os antipsicóticos conhecidos, tem alguma função na inibição de receptores D₂(27).

Porém, esse modelo apresenta algumas falhas, principalmente na explicação de prejuízos cognitivos decorrentes desse transtorno. A resposta clínica se dar apenas de 2 a 4 semanas após o pico de bloqueio de receptores D₂ pelo medicamento, o que leva a pensar que o simples antagonismo dopaminérgico não poderia explicar por completo a fisiologia desses transtorno(28).

Muitos estudos têm correlacionado a esquizofrenia a processos inflamatórios, o que pode sugerir que a etiologia e a fisiopatologia desses transtornos podem estar muito além do que se imaginava (29–33).

Tratamento de transtornos psicóticos

Apesar do grande avanço na elaboração de novas abordagens terapêuticas não farmacológicas como terapias, estimulação trans craniana e estimulação magnética, entre outros, o tratamento comumente utilizado é farmacológico, com o uso de antipsicóticos (34). Esses fármacos podem ser classificados em dois grupos, os antipsicóticos típicos e os atípicos.

Os antipsicóticos típicos ou convencionais, como haloperidol, clorpromazina, entre outros, tem perfil farmacológico simples e são basicamente antagonistas de receptores dopaminérgicos D₂. Agem nos sintomas positivos e não possuem praticamente nenhum efeito sobre os sintomas negativos. Outra grande desvantagem é a presença de efeitos extrapiramidais, podendo desenvolver uma síndrome parkinsonianas. Por outro lado, os antipsicóticos atípicos como risperidona, quetiapina e clozapina possuem um perfil farmacológico bem complexo, tendo efeito em diversos receptores além dos receptores dopaminérgicos, como 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, receptores α , M e H₁. Esses fármacos possuem grande vantagem frente aos típicos, principalmente por terem uma melhor atuação nos sintomas negativos, maior tolerabilidade pelos pacientes e menores efeitos colaterais, como sintomas extrapiramidais. Apesar disso, esses medicamentos podem apresentar algumas reações adversas, como aumento de risco de anormalidades cardíológicas e metabólicas, incluindo ganho de peso, dislipidemia e desregulação da glicemia(35).

No Brasil o tratamento da esquizofrenia segue as diretrizes da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)(36).

PROTOSCOLOS NO TRATAMENTO DA COVID-19

Há uma dificuldade no desenvolvimento de protocolos no tratamento do COVID-19. Esse problema se inicia na heterogeneidade dos sintomas clínicos apresentados, desde casos leves até os mais graves. Um estudo de revisão identificou 7 diferentes *guidelines* no tratamento da COVID-19 (37).

- *WHO: Interim guidance on clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected?*
- *Infection Diseases Society of America (IDSA): Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19*
- *Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with COVID-19*

- *People's Republics of China's National Health Commission (NHC): Guidelines on the treatment of COVID-19*
- *The Lombardy Section of the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali) (SIMIT Lombardy Section): Vademecum for the treatment of people with COVID-19*
- *The Netherlands' Working Party on Antibiotic Policy (Stitching Werkgroep Antibiotica Beleid) (SWAB): Drug treatment options in patients with COVID-19*
- *Belgium's Sciensano (scientific institute of public health): Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium*

Em geral, essas diretrizes classificaram as situações clínicas em leve, pneumonia/comum ou regular/ moderada, severa/moderadamente severa e crítica/muito severa. As nomenclaturas foram diferenciadas nos diferentes *guidelines*.

Com base nessas diretrizes internacionais, foram feitas diretrizes nacionais e protocolos de atendimento próprios de cada instituição.

OBJETIVOS

Identificar os 5 medicamentos mais citados no tratamento da COVID-19 e avaliar suas interações com medicamentos descritos em protocolos para o tratamento de transtornos de humor e psicóticos.

METODOLOGIA

Nesse estudo, foi utilizado como referencial diagnóstico os critérios do *Diagnostic and Statistic Mental Disorders 5* (DSM-5) da Associação Americana de Psiquiatria. Foram consideradas as diretrizes e os protocolos de tratamento da Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC) quando existentes. Para situações nas quais não há um protocolo/diretriz da CONITEC, foram usados outros protocolos nacionais e quando necessário, protocolos de outros países, como o CANMAT do Canadá.

Esse estudo consistiu em uma revisão narrativa, sendo feito uma pesquisa de artigos com filtros (*Book and Documents, Clinical Trial e Randomized Controlled Trial*) de 2019 (ano do início da pandemia) em diante, utilizando a base de dados PubMed. Foram utilizados os termos e seus correspondentes em inglês:(COVID) AND (Therapy/Broad[filter]). Os estudos relacionados aos medicamentos citados, foram então analisados quanto ao desfecho investigado e classificados quanto desfechos favoráveis e desfavoráveis. Foram incluídos os artigos completos, que avaliaram medicamentos no tratamento para a COVID-19. Foram excluídos artigos que tratavam sobre vacinação, terapias imunológicas, tratamentos tradicionais e medicina complementar (como

homeopatia, ozonoterapia, acupuntura, medicina tradicional chinesa etc.). Foram também excluídos estudos não-clínicos, estudos que não avaliaram desfechos clínicos específicos para COVID-19 e estudos que tiveram uma retratação posterior pela revista.

Nesse estudo foram abordados os medicamentos mais citados na pesquisa (5 mais citados). Posteriormente, foi avaliado a segurança desses medicamentos em pacientes com transtornos psicóticos e de humor, considerando protocolos nacionais da CONITEC para transtornos psicóticos e do *Network for Mood and Anxiety Treatment* e *International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018* para os transtornos de humor.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 173 artigos pré-selecionados, foram excluídos 56 artigos, conforme a figura 1.

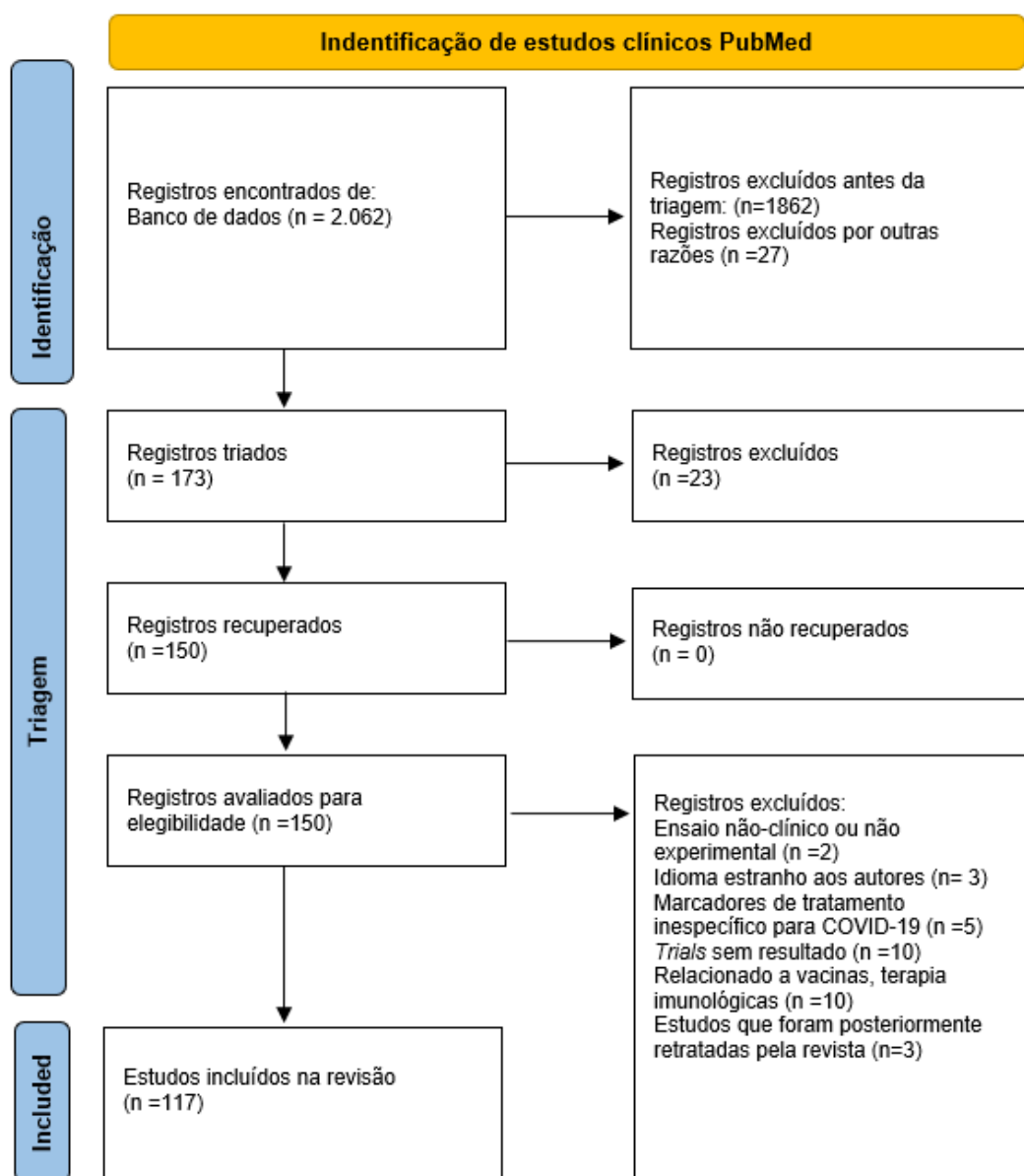


Figura 1- Fluxograma de triagem e seleção de registros avaliados e selecionados para o estudo

Os 117 artigos restantes foram avaliados quanto ao desfecho primário e secundário e seus resultados avaliados em melhora, melhora parcial e não melhora quanto ao uso do medicamento em questão. Houve citação aos seguintes fármacos: arbidol, auxora antitrombóticos/anticoagulantes, ácido acetil salicílico (AAS), acetilcisteína, avifavir, azitromicina, baricitinibe, bevacizumabe, bromexina, budesonida, cloranfenicol, cloreto de amônio, clorexidina, cloroquina/hidroxicloroquina, colchicina, corticosteroides, dexametasona doxiciclina, esteroide, etesevimabe, favipiravir, flebuxostat, fluvoxamina, hidrocortisona, haloperidol, heparina, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), imatinibe, interferon, ivermectina, itolizumabe, levamizol, lopinavir, magnésio, meplazumabe, metadona, metilprednisolona, mometasona, nitazoxanida, ozônio, oseltamivir, pentalizimabe, prostaciclina, quercitina, remdesivir,

ruxoletinibe, sarilumabe, sofosbuvir, surfactantes, tocilizumabe, tofacitinibe, triiodo trinidina, valsartana, vitamina D, vitamina K, zinco .

Os medicamentos mais citados foram Hidroxicloroquina/Cloroquina (26 artigos), seguido por tocilizumabe (10 artigos), ivermectina e remdesivir (8 artigos cada) e favipiravir (7 artigos). Os demais medicamentos (38-84), desfechos estudados bem como os achados quanto à efetividade constam na tabela 2 e as associações medicamentosas (87-98) citadas constam na tabela 3.

Tabela 2-Medicamentos citados como monoterapia no tratamento da COVID-19, desfechos primários avaliados e resultados

Medicamento	Desfecho 1	Desfecho 2	Resultado
AAS	(38) mortalidade hospitalar		>
Acetilcisteína	(39) duração da hospitalização e melhora clínica em 7 dias		0
Arbidol	(40) duração da hospitalização e melhora clínica em 7 dias		0
Antitubercóticos-anticoagulante	(41,42) duração da hospitalização e melhora clínica em 7 dias		0
Auxora	(43) taxa de recuperação, incidência de intubação		>
Avifavir	(44) redução da carga viral		>
Azitromicina	(45) autorrelato de recuperação, morte por COVID		0
Baricitinibe	(46) dias tratamento CTI, necessidade de intubação, dias de internação hospitalar		>*
Bevacizumabe	(47) razão pressão arterial de O ² /fração de inspiração de O ²		>
Budesonida	(48) nº de consultas autorrelatadas		>
Cloreto de amônio	(49) mortalidade por qualquer causa em 30 dias	tempo de recuperação, carga viral	>*
Clorexidina (uso tópico)	(50) Presença/ausência de vírus na cavidade oral		>
Colchicina	(51) morte ou hospitalização por COVID		0
	(52) quantificação de proteínas imunológicas		>
	(53) sensibilidade para nível de troponina, tempo de PCR maior que 3x, tempo de deterioração, necessidade de O ² , tempo de hospitalização, tempo de CTI	mortalidade por qualquer causa, frequência e gravidade de sintomas	>*
Corticosteroides	(54) estado clínico no dia 15		>
	(55) melhora no olfato, pós-covid		0
	(56) deterioração após 14 dias	internação CTI, cura, mortalidade hospitalar	<
Dexametasona	(57) mortalidade em 28 dias		>
Esteroides (pulso)	(58) presença de sintomas, necessidade de UTI, intubação, parâmetros laboratoriais		>*
Flebuxostat	(59) taxa de hospitalização	melhora clínica	>
Fluvoxamina	(60) piora clínica no 15º dia		>
Haloperidol	(61) morte e/ou intubação		0

Heparina	(62)	mortalidade hospitalar		>
Hidroclorida	(63)	febre, remissão de sintomas em 48h		0
Hidrocortisona	(64)	dias vivo sem suporte de vida		0
	(65)	dias vivo sem suporte de vida		>
Imatinibe	(66)	dias para descontinuação de suporte vital	segurança, mortalidade em 28 dias	>*
Interferon	(67)	tempo para melhora clínica	dias de internação, dias em cuidado intensivo	>
	(68)	temperatura, tempo de detecção do vírus, citocinas inflamatórias		>
Itolizumabe	(69)	mortalidade até 30 dias após		>
Levamisol	(70)	frequência de sintomas nos grupos		>*
Lopinavir	(71)	mortalidade dia 28 por qualquer causa		0
	(72)	tempo para melhora clínica		0
	(73)	estado clínico no dia 15		0
Meplazumabe	(73)	Tempo para negatificação da carga viral		>
Metilprednisolona	(74)	morte, entrada no CTI, necessidade de ventilação		>*
	(75)	Sinais clínicos	Tempo de internação, melhora clínica, marcadores inflamatórios	>
	(76)	mortalidade no dia 45 por qualquer causa, dias no CTI		>
	(77)	mortalidade em 28 dias		0
Mometasona	(78)	melhora da anosmia		>
Pentoxifilina	(79)	LDH, contagem de leucócitos, dias de hospitalização, mortalidade		>
Quercetina	(80)	frequência e duração de cuidados intensivos		>
Ruxolitinibe	(81)	<i>letter</i> , melhora em paciente refratário a tocilizumab		>
Sarilumabe	(82)	tempo de melhora clínica em 2 ou mais pontos em uma escala		0
Valsartana	(83)	alteração no sistema renina angiotensina		0
Vitamina C	(84)	febre, mortalidade, tempo de tratamento CTI		0

0:nenhum efeito significativo encontrado para nenhum desfecho avaliado

>*: efeito de melhora clínica significativo encontrado para desfechos secundários ou apenas parte dos desfechos primários avaliado

>: efeito significativo para todos os desfechos estudados

Dentre esses estudos com interferon, um merece especial atenção. Um ensaio clínico randomizado contou com a participação de 92 pacientes com a forma severa da doença, que foram aleatoriamente divididos em dois grupos de tamanhos iguais. O primeiro grupo recebeu tratamento padrão para COVID-19, que consiste em hidroxicloroquina 400 mg 2 vezes por dia no primeiro dia e após isso 200 mg 2 vezes por dia mais lopinavir-ritonavir (400 e 100 mg, respectivamente, 2 vezes por dia) ou atazanavir-ritonavir (300 e 100 mg, respectivamente, 2 vezes por dia) por 7 a 10 dias. O segundo grupo (grupo IFN) recebeu além do tratamento padrão, O interferon falhou em diminuir o tempo para melhora clínica, mas aumentou a taxa de alta hospitalar no dia 14 e diminuiu a mortalidade no dia 28, quando comparados com o grupo controle(67).

Contudo, 4 pacientes do grupo IFN desenvolveram sintomas neuropsiquiátricos. Dois pacientes apresentaram agitação severa e outros dois apresentaram oscilação de humor, com predominância de humor deprimido. Dos pacientes que apresentaram oscilação de humor, um teve histórico de transtorno depressivo moderado anteriormente. Uma meta-análise encontrou alterações em quimosinas como o interferon- γ em pacientes com transtorno bipolar na fase depressiva, mas não na fase maníaca. Há também evidências de que pelo menos um subgrupo de pacientes com transtornos depressivos maiores apresenta um baixo grau inflamatório crônico destacado pelo aumento da ativação de células T, monócitos, micróglia e astrócitos. O que é destacado pelo aumento de citocinas, dentre elas o INF. A alteração do balanço inflamatório poderia desencadear disfunções em vários níveis, no metabolismo e neurotransmissão entre outros(85).

Esses achados convergem para a hipótese neuro inflamatória da depressão, que sugere que pacientes com transtornos depressivos tem uma neurogênese diminuída pelo processo inflamatório, o que leva a uma atrofia de áreas cerebrais como o hipocampo e córtex pré-frontal (86). Apesar de a associação entre transtornos psiquiátricos e o desenvolvimento de processo inflamatórios crônicos já ser bem conhecida, é surpreendente o fato de que imunomoduladores como o interferon possam de algum modo levar à episódios depressivos, mesmo em pacientes sem nenhum episódio anterior mesmo em um curto período. Considerando esses fatores, o seu uso deve ser cauteloso quanto ao aparecimento de sintomas psiquiátricos, principalmente em pacientes com histórico de depressão. Quanto aos sintomas de agitação severa, nenhum outro estudo sobre essa associação foi encontrado até o momento.

Tabela 3- Associações medicamentosas citadas para o tratamento da COVID-19 desfechos primários avaliados e resultados

Medicamento		Desfecho 1	Desfecho 2	Resultado
Baricitinibe e remdesivir	(87)	Tempo para recuperação	Estado clínico no dia 15	>
Bromexina e espironolactona	(88)	SHOCK-COVID	dias de internação, febre, sintomas	>*
Cloroquina e azitromicina	(89)	clearance viral, alta, necessidade de cuidados intensivos		>
	(90)	Repetiu o protocolo de Gautret et al		x
Cloroquina e ivermectina	(91)	Necessidade de intubação, O ₂ suplementar, mortalidade, CTI		0
Cloroquina e ritonavir/lopinavir	(92)	Hospitalização e mortalidade	Hospitalização por qualquer causa, clearance viral, resolução de sintomas e efeitos adversos	0
Ledispavir e sofosbuvir	(93)	Tempo para recuperação, taxa de resposta, tempo de internação e mortalidade no dia 14		>*
Nitazoxanida, ribavirina e Zn	(94)	Taxa e tempo de clearance viral		>
Sofosbuvir, declastavir e ribavirina	(95)	Tempo de internação	internação CTI, necessidade de ventilação mecânica, tempo e frequência de recuperação	>*
	(96)	recuperação clínica em 14 dias	Mortalidade por todas as causas, necessidade de ventilação mecânica, tempo de hospitalização	>*
	(97)	melhora em 7 dias de tratamento	Internação, dispneia, fadiga e perda de apetite	>*
Tocilizumabe e favipiravir	(98)	Lesão pulmonar acumulada		>

0:nenhum efeito significativo encontrado para nenhum desfecho avaliado

>*: efeito de melhora clínica significativo encontrado para desfechos secundários ou apenas parte dos desfechos primários avaliado

>: efeito significativo para todos os desfechos estudados

Hidroxicloroquina/cloroquina

Esses medicamentos foram os mais citados (89,99–107); cloroquina e azitromicina (90,108); cloroquina e lopinavir/ritonavir (109). Foi citada ainda em protocolos (110–114) e em 3 *trials* (115–117). Desses, 3 estudos avaliaram o uso profilático(100,102,107) tendo considerado como desfecho, a positividade para COVID através do teste de PCR por SWAB nasal.

Três estudos foram ensaios clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo que objetivaram avaliar o potencial profilático da hidroxicloroquina (100,102,105). O primeiro avaliou 132 profissionais da saúde com exposição ao COVID, sendo 66 recebendo 600 mg de hidroxicloroquina diariamente e outros 66 recebendo placebo (100). Esta intervenção foi feita durante 8 semanas. Os testes de PCR foram feitos no início da intervenção, em 4 e em 8 semanas. Durante esse tempo, todos os participantes que manifestaram algum sintoma de COVID, foram testados imediatamente, independente da testagem periódica. Ao fim do estudo, 4 participantes de cada grupo positivaram para COVID, o que significa que os autores não encontraram diferença no uso profilático de hidroxicloroquina. O outro estudo avaliou 821 adultos assintomáticos para COVID, sendo que 407 receberam placebo e 417 receberam hidroxicloroquina. Diferente do outro estudo, o esquema de administração foi uma primeira dose de 800 mg de hidroxicloroquina seguida de uma dose de 600 mg de 6 a 8h após a primeira dose. Após isso foi dada uma dose diária de 600 mg, por 4 dias, totalizando 5 dias. O teste utilizado para o diagnóstico da COVID também foi o PCR com SWAB intranasal, porém, foi feito apenas nos pacientes que manifestaram sintomas. O último estudo também avaliou o uso de cloroquina como profilático em 1483 profissionais expostos ao COVID, consistindo em uma ou duas doses de cloroquina 400 mg por semana, durante 12 semanas. Não houve diferença entre a incidência de COVID nos dois grupos.

Não foi encontrado diferença entre os efeitos cardíacos nos dois grupos. Maior frequência de reações adversas, quando considerada todas as reações, no grupo que recebeu o medicamento. A reação mais relatada foi náusea e desconforto gástrico, em ambos os grupos, apesar de ser maior no grupo teste, nenhum dos efeitos isoladamente teve uma diferença significativa entre os dois grupos. O medicamento se mostrou bem tolerado, mas não houve diferença entre o grupo placebo e o grupo teste, exceto para diarreia, que foi mais frequente no grupo medicado com a hidroxicloroquina.(100).

Contudo, inflamação do miocárdio associada com a COVID, pode aumentar a susceptibilidade aos efeitos cardíacos, podendo ser um risco para pacientes nessas condições (118).

Um estudo relatou o uso de cloroquina intranasal em pacientes assintomáticos da COVID. Os desfechos avaliados foram a evolução da doença, sintomas e a diminuição da carga viral. O exame usado foi PCR-RT através de secreção de SWAB nasal. A carga viral foi medida através do número de ciclos limiares na PCR. O medicamento se mostrou bem tolerado e seguro, apresentou uma diminuição na carga viral em pacientes assintomáticos, porém não foi eficiente quando utilizado em pacientes com é infecção já bem estabelecida. Esse estudo também apresenta um pequeno número amostral (n=60), o que torna baixa a representatividade desse resultado quando aplicado na população em geral (107).

O restante dos estudos considerou o uso da cloroquina no tratamento e remissão de sintomas em pacientes com a COVID nas formas moderadas e graves (99,103,104,106,119–121).

O estudo de Self, *et al.* (106) avaliou 479 pacientes, distribuídos num grupo controle e num grupo teste. Os grupos receberam placebo e hidroxicloroquina 400 mg duas vezes por dia, respectivamente. O principal desfecho avaliado foi o estado clínico em 14 dias, utilizando a escala de 7 categorias ordinais de sintomas clínicos, que vai de 1 (morte) até 7 (alta hospitalar), o estudo avaliou ainda mais 12 desfechos secundários, como dias sem ventilação mecânica, dias fora da UTI, além de outros parâmetros relacionados a funções cardíacas. Um estudo multicêntrico avaliou 250 pacientes idosos (média de 77 anos). Outro estudo avaliou o mesmo desfecho em duas concentrações diferentes (600 mg duas vezes por dia ou 450 mg duas vezes por dia no primeiro dia uma vez por dia por mais 4 dias) (101). Nenhuma melhora clínica foi observada nesses estudos.

A fase de um ensaio clínico randomizado que comparou a eficácia de cloroquina, hidroxicloroquina e ivermectina também não encontrou nenhuma diferença entre os grupos para os desfechos de “necessidade de oxigênio suplementar”, “entrada no CTI”, “ventilação mecânica invasiva” ou morte. O estudo não teve um grupo controle, apenas comparou a eficácia entre os diferentes medicamentos (91).

Alguns estudos que avaliaram o uso de hidroxicloroquina associado à azitromicina também não mostraram nenhum efeito quando se compara o uso da cloroquina sozinho ou associado com azitromicina (90,103), aumento da taxa de sobrevivência ou diminuição do tempo de internação hospitalar(122).

O resultado de um estudo, porém, após a reintegração de 6 pacientes inicialmente removidos da pesquisa, encontrou resultados positivos no uso da associação de cloroquina e azitromicina. Os resultados demonstraram uma diminuição tanto no tempo para negatificação da carga viral quanto no tempo para alta hospitalar quando tratados precocemente. O estudo também encontrou uma diminuição do risco de transmissão da doença entre os pacientes e de transferência para a CTI (108). Esses resultados porém, não se mostraram muito reproduzíveis quando aplicado o mesmo protocolo em outro estudo (90). É preciso, porém, considerar o pequeno número amostral dos dois estudos, o que tornam ambos resultados pouco conclusivos.

Outro estudo, realizado no Brasil, comparou a hidroxicloroquina com os antirretrovirais lopinavir e ritonavir quanto a diminuição do risco de internação em pacientes de alto risco sintomáticos para COVID-19. Esse estudo foi realizado com 500 pacientes, que foram aleatoriamente distribuídos em 3 grupos. Um grupo recebeu hidroxicloroquina (dose de ataque de 800 mg, seguido de doses de 400 mg por 9 dias); o outro lopinavir-ritonavir (dose de ataque de 800 mg e 200 mg, respectivamente, e dose de manutenção de 400 e 100 mg, respectivamente, a cada 12 horas por 9 dias) e um grupo placebo. Ao final do estudo, nenhum dos fármacos se mostrou eficiente na redução do risco de internação e na melhora dos demais desfechos avaliados (92)

Apesar de presente em vários protocolos(111–113) a cloroquina/hidroxicloroquina não parece ser um medicamento eficiente no tratamento da COVID-19. Contudo, pode ser

considerada quanto ao uso nasal em pacientes que não possuem um processo infeccioso bem estabelecido ainda.

Tocilizumabe

O tocilizumabe, um antiviral, foi o segundo fármaco mais citado no tratamento da COVID-19. Esse fármaco constou em 10 estudos, sendo que em um também foi estudado seu efeito quando associado com favipiravir. Foram estudados diversos desfechos, como mudanças no suporte de oxigenação (123–125), mortalidade (123), estado clínico escala 7 em 15 dias (126), intubação e lesão pulmonar acumulada (98).

Os resultados foram bem diversificados. Outro estudo avaliou 389 pacientes hospitalizados com COVID-19 sem necessidade de ventilação. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, o primeiro, com 249 pacientes receberam tocilizumabe intravenoso (8 mg por quilograma de massa corporal) ou placebo, o desfecho avaliado foi ventilação mecânica ou morte no 28º dia. Os resultados mostraram uma melhora nos desfechos avaliados, porém sem melhora da taxa de sobrevivência. Porém outros estudos mostraram resultados desfavoráveis ao uso do tocilizumabe quando avaliado o desfecho de melhora clínica em 15 ou 28 dias, entrada no CTI, morte por todas as causas, diminuição da saturação de O² (125–129). Os resultados de Veiga *et al.* (126), inclusive, mostraram que o uso do tocilizumabe pode estar associado com o aumento da mortalidade.

Porém, um grande estudo, envolvendo 4116 adultos, que avaliou a mortalidade por qualquer causa e o tempo para alta hospitalar, mostrou uma melhora em ambos os desfechos(130). Mudança em imagens radiológicas dos pulmões, diminuição de marcadores inflamatórios e ausência de efeitos adversos também foi relatada (123).

O tocilizumabe também demonstrou bons resultados na melhora de lesões pulmonares, quando associado com favipiravir (98)

Essa divergência de resultados, talvez possa ser explicada pelo diferente perfil de pacientes selecionados. O tocilizumabe parece ser eficiente em pacientes com COVID moderada, mas ineficiente naqueles pacientes em estágio avançado da doença. Porém, considerando-se a relativa segurança desse medicamento, pode ser uma alternativa no tratamento da COVID-19.

Ivermectina

A ivermectina, um antiparasitário, que demonstrou eficácia em agir na replicação viral *in vitro*, tem sido muito estudada em protocolos clínicos. Diversos estudos avaliaram a eficácia do uso de ivermectina adicionado ao tratamento padrão. A ivermectina na forma de muco adesivo, se mostrou capaz de melhorar os sintomas e diminuir o tempo para negatização do PCR (131).

Babaloa *et al* (132) avaliou o efeito de duas doses diferentes de ivermectina (6 e 12 mg) contra apenas um tratamento padrão de lopinavir/ritonavir (a dose não foi informada). O grupo que recebeu 12 mg de ivermectina a cada 84h por duas semanas apresentou resultados superiores em comparação aos demais grupos. Os grupos tratados com ivermectina, em ambas as doses, também apresentaram uma melhora na saturação de oxigênio quando comparado com o grupo controle.

Os demais estudos também encontraram resultados positivos para os desfechos de melhora dos sintomas (131,133), dias de internação, extubação entre outros desfechos (133,134). Apenas um estudo não encontrou uma associação significativa para o uso da ivermectina (99).

Porém, é preciso levar em consideração o pequeno número amostral da maioria dos estudos, com exceção de dois estudos (99,131) e o fato de apenas um estudo ter utilizado placebo no grupo controle (132).

Com base nesses estudos, a ivermectina pode ser um medicamento útil no tratamento da COVID-19. Porém, deve ser utilizada com cautela, dentro de protocolos clínicos bem definidos, levando em conta a potencial toxicidade desse fármaco, ponderando os riscos e benefícios.

Remdesivir

Esse medicamento possui uma atividade antiviral de amplo espectro contra vírus de RNA. Foi desenvolvido em 2017, inicialmente como tratamento compassivo para infecção viral por Ebola. Posteriormente foi testado para outras infecções virais, como a COVID-19. O mecanismo de ação parece estar relacionado com a síntese da RNA polimerase viral, causando um atraso na terminação da cadeia, diminuição da produção de RNA viral e consequentemente diminuição da replicação viral (135).

Foram encontrados 7 estudos sobre o remdesivir (136–142). Foram observados resultados positivos para o uso do remdesivir para os desfechos de mudança do estado de hospitalização no 10º dia (137), alta hospitalar ou hospitalização (138), melhora clínica no 7º, 11º e 28º dia da doença (136,139,141) e proporção de pacientes recuperados no 14º dia (142).

O remdesivir se mostrou eficiente na mudança do estado de internação no 7º e 11º dia, no aumento da taxa de alta hospitalar, na proporção de pacientes recuperados e na diminuição da mortalidade. Apenas dois estudos não mostraram melhora nos desfechos avaliados (melhora clínica no 14º dia e tempo para melhora clínica, respectivamente (136,139).

O remdesivir é citado em protocolos assistenciais internacionais do tratamento da COVID-19 em pacientes críticos (200mg de remdesivir intravenoso no primeiro dia, seguido de uma dose diária de 100mg por 10 dias) (112,114). Porém, um estudo que avaliou a melhora clínica no 7º dia comparando dois esquemas de tratamento, um de 5 dias e outro de 10 dias não encontrou nenhuma melhora nesse desfecho ao se manter o

tratamento por 10 dias (139). O remdesivir também não pareceu ter diferença quando a sua farmacocinética quando administrado em dose única ou dose múltipla (140).

O remdesivir ter sido aprovado na Europa pela *European Medicines Agency* (EMA) para pacientes com necessidade de suplementação de oxigênio (143) levando em consideração o estudo clínico NIAID-ACTT (138). Porém, uma nota técnica emitida pelo ministério da saúde no Brasil em 2020 orienta cautela no uso do remdesivir e espera por mais resultados para estimar o real benefício do remdesivir (144).

Considerando esses estudos, até o momento o remdesivir tem se mostrado um fármaco eficaz e seguro no tratamento da COVID-19, apesar de que estudos maiores serem necessários, para avaliar o efeito real em diferentes perfis de pacientes. Seu uso porém, não se justifica por um período superior a 5 dias, uma vez que não foram observados maiores benefícios (140).

Favipiravir

O favipiravir teve seu uso aprovado no Japão, desde 2014 no tratamento de Influenza resistente, tendo uma ação de amplo espectro em vírus de RNA, da mesma forma que o remdesivir. É um análogo da pirazina modificado, age inibindo a RNA polimerase e consequentemente a replicação viral (145).

Foram encontrados 6 estudos citando o uso do favipiravir no tratamento da COVID-19 (146–151). Foram avaliados desfechos de função hepática e renal, contagem de leucócitos, melhora de lesão pulmonar vista por radiografia (146); diminuição da carga viral (147,150,151), mudança em marcadores inflamatórios, diminuição da mortalidade, números de internação, necessidade de cuidados intensivos e intubação (148,149). Um estudo foi de caráter observacional, em pacientes pediátricos. Esse estudo acompanhou 11 pacientes com menos de 18 anos. Desses, 7 foram diagnosticados com síndrome inflamatória multi-sistêmica e 4 com quadros graves de COVID-19. Nove pacientes foram tratados com favipiravir por 5 dias e 2 pacientes além desse tratamento, receberam remdesivir do 5º ao 10º dia, 7 pacientes foram submetidos à plasmaférese devido à síndrome inflamatória multi-sistêmica, desses, um com COVID-19 grave. Os valores séricos de creatinina retornaram ao normal em cerca de 3 dias. Esses resultados mostram que o favipiravir é uma opção terapêutica a ser considerada em pacientes com dano renal, sem a necessidade de ajuste de dose (146)

O tratamento com favipiravir se mostrou eficiente na diminuição do tempo de negatificação viral (146,147,150,151) e na diminuição de lesões pulmonares observadas por radiografia (146). Porém, não parece ter diminuído a mortalidade, necessidade de intubação e cuidados intensivos (148,149).

No Brasil, foi feito um pedido de registro de patente em 2020 (152). Contudo, devido ao fato de o favipiravir não ter apresentado diminuição da mortalidade, diminuição do risco de necessidades de cuidados intensivos e falta de evidências quanto a capacidade de impedir a evolução da doença para formas mais graves, a ANVISA recusou o seu pedido de uso emergencial para o tratamento da COVID-19 (153).

Manejo da COVID em pacientes esquizofrênicos

Como citado nos protocolos no tratamento da esquizofrenia, os antipsicóticos atípicos, ou de segunda geração são os fármacos de primeira escolha por sua maior segurança e menor incidência de efeitos adversos (154).

Apesar desses fármacos apresentarem menos efeitos adversos relacionados à efeitos motores, podem causar complicações cardíacas e hematológicas (155–158). Esses efeitos adversos são de especial interesse no que se trata de pacientes com COVID-19, uma vez que fármacos como a hidroxicloroquina/cloroquina, azitromicina e lopinavir/ritonavir citados em vários protocolos clínicos podem agravar efeitos cardíacos, como o prolongamento da onda QT (159,160). A *Canadian Cardiovascular Society* recomenda que seja descontinuado o uso de medicamentos desnecessários, em especial esses 3 citados. Quando da necessidade do uso, para pacientes de alto risco, deve ser feito acompanhamento por eletrocardiograma (161).

O principal mecanismo responsável pelo prolongamento de ondas QT causados por fármacos envolve o canal hERG, um canal de potássio voltagem dependente. É um canal fundamental para atividade elétrica normal do coração. A disfunção desse canal pode causar a Síndrome de prolongamento das Ondas QT, que é caracterizado pelo retardo na repolarização e prolongamento do intervalo QT do potencial de ação da célula cardíaca, o que aumenta o risco de arritmias ventriculares e de morte súbita. Muitos medicamentos, incluindo antibióticos, antivirais, antifúngicos, antimaláricos e antidepressivos foram retirados do mercado devido ao risco de arritmia, causado pela ação desses fármacos com esses canais (162). Esse prolongamento é dado quando a extensão das ondas excede a faixa normal (440 ms em homens e 460 ms em mulheres) (163). O prolongamento das ondas QT causado pela deficiência dos canais hERG é chamado (LQT2), é o segundo subtipo mais comum de LQTS (164).

Uma revisão avaliou e classificou as interações entre antipsicóticos e medicamentos no combate a COVID. Antipsicóticos atípicos como aripiprazol, lurasidona e praliperidona foram classificadas como possível risco no prolongamento de ondas QT e indução de *Torsade de Pointes*. Antipsicóticos típicos como clorpromazina e haloperidol, possuem um risco bem conhecido no prolongamento de ondas QT (165). Além do risco de sinergismo para o prolongamento da onda QT entre os dois medicamentos, a cloroquina, apesar de raro, há relatos de efeitos extrapiramidais, como distonia aguda induzido por cloroquina (166). Esses efeitos ocorrem devido à uma alteração no balanço dopaminérgico-colinérgico no córtex nigro-estriado. A indução de discinesia aguda pelos fármacos em geral, ocorre pelo bloqueio do receptor dopaminérgico nigroestriatal D2. Isso resulta num excesso de saída colinérgica estriatal. Contudo o mecanismo envolvido na associação entre cloroquina e discinesia aguda ainda não é muito bem esclarecido. Porém, uma associação na redução dos níveis de catecolaminas no prosencéfalo e uma inibição da recaptação do cálcio neuronal(167).

O prolongamento das ondas QT em pacientes em cuidado intensivo, dentre esses, antipsicóticos como haloperidol, clorpromazina e tioridazina foram associados com o prolongamento da onda QT (165,168).

O haloperidol injetável, que costuma ser utilizado em pacientes em crises agudas de episódios psicóticos pode causar prolongamento da onda QT mesmo em dose única (169). Esse medicamento também tem um efeito conhecido no aumento da frequência cardíaca em uso crônico, um estudo não-clínico, como porquinhos-da-índia mostraram a relação entre o prolongamento de ondas QT e o aumento da frequência cardíaca (170). O uso cloroquina, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e azitromicina com haloperidol são desaconselhados. Aserapina, cariprazina e brexpiprazol são fármacos indicados como uma alternativa de uso em pacientes que estejam sendo tratados para COVID-19. A olanzapina pode ser considerada também, por ter um risco menor de interação(165).

Antipsicóticos atípicos como amisulpirida, aripiprazol, clozapina, paliperidona, quetiapina e risperidona apresentaram um risco menor quando comparado aos antipsicóticos típicos, sendo recomendado, porém, um ajuste de dose. O antiviral lopinavir/ritonavir também apresentou importantes interações com antipsicóticos, destacando-se o haloperidol, a levomepromazina, a lurasidona, e a quetiapina (165). Apesar de não haver riscos de interação tão grave entre antipsicóticos atípicos e lopinavir/ritonavir, há relatos de coma induzido devido a uma possível interação entre risperidona e ritonavir/lopinavir(171). A risperidona em associação com ritonavir/lopinavir também mostrou causar efeitos extrapiramidais, os quais cessaram após a troca do medicamento(172).

O remdesivir, um antiviral de amplo espectro contra vírus de RNA, não mostrou interações com antipsicóticos até o momento(165). Os 7 estudos relacionados à esse fármacos, encontrados nessa revisão se mostraram bem favoráveis, sendo que apenas 2 não mostraram diferença no tratamento com o remdesivir, considerando os desfechos de melhora clínica no 14º dia e tempo para melhora clínica (136,139).

Esse fármaco mostrou bons resultados para os desfechos de mudança de estado de hospitalização no 10º dia (137), alta hospitalar ou hospitalização (138), melhora clínica no 7º, 11º e 28º da doença (136,139,141) e proporção de pacientes recuperados no 14º dia (142). Considerando seus resultados favoráveis, sua inclusão em protocolos clínicos internacionais(112,114) e sua segurança quanto ao seu uso concomitante com antipsicóticos, o remdesivir pode ser considerado um potencial fármaco no uso contra a COVID-19, apesar de mais estudos serem necessários para avaliar sua eficiência e segurança em diferentes perfis de pacientes (140,144).

Outro efeito relacionado à interação entre antipsicótico e medicamentos relacionados ao tratamento da COVID-19 é a diminuição da concentração sérica do substrato da CYP3A4. Desse modo, o tocilizumabe pode reduzir níveis séricos de aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina, haloperidol, lurasidona e quetiapina, que são substratos para essa enzima(165). O tocilizumabe também apresentou resultados conflitantes quanto ao seu uso, apesar de ter se mostrado relativamente seguro na população em geral, representa alguns riscos quando utilizados em pacientes com transtornos psicóticos, principalmente para usuários de clozapina(123–126,128–130,173,174). A clozapina sozinha está associada com o desenvolvimento de agranulocitose, sendo que também há evidências de agranulocitose causada por tocilizumabe(175,176). Desse modo, o uso dos dois medicamentos concomitantemente pode aumentar o risco de agranulocitose (177).

A clozapina também apresenta uma interação moderada com o remdesivir, podendo elevar os níveis séricos de clozapina. Isso ocorre devido à inibição do metabolismo da clozapina via CYP450 3^a4 e 2D6. Desse modo, uma diminuição da dose de clozapina deve ser considerada quando administrada junto ao tocilizumabe (177). A recomendação é que seja feito o monitoramento farmacocinético da clozapina durante o tratamento com tocilizumabe.

Manejo da COVID em pacientes com Transtorno Depressivo Maior e Transtorno Afetivo Bipolar

No TDM, bem como em outros transtornos depressivos unipolares, o tratamento farmacológico é feito principalmente com antidepressivos, apesar de antipsicóticos atípicos e outros medicamentos como a cetamina e esquetamina(178,179).

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) são uma das classes de antidepressivos mais empregada no tratamento do TDM, sendo a fluoxetina um dos mais empregados. Em geral, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, e paroxetina são tidos como medicamentos de primeira escolha (16). Todos os ISRS são metabolizados por enzimas do citocromo P450, desse modo interação com outros fármacos que sejam substrato para essa enzima devem ser considerados (180).

Dois estudos envolvendo ISRS (citalopram e fluoxetina) mostraram que ambos aumentaram a ação cloroquina contra cepas multirresistentes de *Plasmodium falciparum* (181,182). Antidepressivos como fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram e paroxetina, assim como a cloroquina e hidroxicloroquina, também está relacionada com prolongamento da onda QT e com Torsade de Pointes (183,184).

A coadministração da cloroquina ou hidroxicloroquina com um desses medicamentos apresenta risco, pelo sinergismo entre os dois efeitos, aumentando o intervalo QT e aumentando o risco de arritmias ventriculares incluindo Torsade de Pointes e morte súbita. Vários outros fatores contribuem para a maior ou menor gravidade das reações adversas como idade avançada, doenças cardíacas e distúrbios eletrolíticos. Esse fato é particularmente importante em pacientes com COVID-19, uma vez que a doença afeta de maneira muito heterogênea diferentes tipos de pacientes, isso contribui para maior ou menor risco de complicações cardíacas, dependendo do modo como a doença se manifesta (184). Os IRSN apresentam o mesmo efeito que os ISRS no prolongamento das ondas QT, oferecendo um risco semelhante quando administrados com cloroquina ou hidroxicloroquina, sendo a venlafaxina e a desvenlafaxina os que apresentam maior potencial para causar prolongamento de ondas QT (185).

Os antidepressivos tricíclicos são a segunda linha de tratamento em TDM. Dentre os antidepressivos, oferecem maiores riscos que os ISRS e IRSN, estando relacionados com hepatotoxicidade além de possuírem as mesmas interações relatadas anteriormente (186,187).

Os iMAOs costumam ser uma das últimas escolhas no tratamento da depressão devido à forte interação com alimentos. Apesar de raro, esses medicamentos podem causar

reações como hipotensão ortostática grave, hepatite, leucopenia entre outros(188). Apesar disso, não foram encontradas interações entre os iMAO. Tanto seletivos quanto não seletivos, com quaisquer medicamentos utilizados contra a COVID-19.

No TAB uma diversidade de fármacos pode ser utilizada, sendo os principais, os estabilizadores de humor como o lítio, usados principalmente no controle da fase maníaca. A maioria dos outros medicamentos também são os utilizados no tratamento da esquizofrenia, como o haloperidol, quetiapina, aripiprazol e outros, os quais já foram abordados anteriormente. Dentre todos os medicamentos utilizados, o carbonato de lítio se apresentou com o maior potencial de interação, seguidos do ácido valpróico e a carbamazepina.

O carbonato de lítio, por si só, apresenta um baixo índice terapêutico, necessitando muitas vezes de um monitoramento farmacoterapêutico. Apesar de não possuir o mecanismo de ação compreendido, sabe-se que tem grande potencial para causar alterações cardíacas e nefrotoxicidade devido à alterações eletrolíticas, podendo causar hipercalcemia (189). Apesar de pequeno, o lítio também pode causar prolongamento das ondas QT que agiria em sinergismo com o efeito da cloroquina, além de ter um efeito em outros parâmetros cardiovasculares, como achatamento reversível, inversão do EEC da onda T e raramente pode causar disfunção do nodo sinusal ou arritmias ventriculares (190,191). O ácido valpróico e a carbamazepina apresentaram riscos menores de interação quando comparados com o lítio.

Esse estudo teve algumas limitações. Se tratou de uma revisão narrativa feita por apenas um revisor e a consulta à apenas uma base de dados para medicamentos no tratamento da COVID-19 (PubMed).

CONCLUSÃO

Os medicamentos mais citados foram Hidroxicloroquina/Cloroquina seguido por tocilizumabe ivermectina e remdesivir e favipiravir. A hidroxicloroquina/cloroquina apresentou vários resultados conflitantes e foi o medicamento mais associado com interações medicamentosas em todas as classes de medicamentos estudadas.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO director-general's opening remarks at the media briefing on COVID-19 [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mediabriefing-on-covid-19>
2. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. maio de 2021;97(1147):312–20.
3. Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol*. janeiro de 2021;93(1):275–99.

4. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. maio de 2021;40(5):905–19.
5. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*. dezembro de 2020;13(12):1833–9.
6. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia—An Overview. *JAMA Psychiatry*. 1º de fevereiro de 2020;77(2):201.
7. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, organizadores. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
8. Kessler RC, Bromet EJ. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Annu Rev Public Health*. 18 de março de 2013;34(1):119–38.
9. Sullivan PF, Agrawal A, Bulik CM, Andreassen OA, Børglum AD, Breen G, et al. Psychiatric Genomics: An Update and an Agenda. *AJP*. janeiro de 2018;175(1):15–27.
10. Iwata K. Mitochondrial Involvement in Mental Disorders: Energy Metabolism and Genetic and Environmental Factors. Em: Guest PC, organizador. *Reviews on Biomarker Studies in Psychiatric and Neurodegenerative Disorders* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 2 de abril de 2022]. p. 63–70. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 1118). Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-05542-4_3
11. Schildkraut JJ. THE CATECHOLAMINE HYPOTHESIS OF AFFECTIVE DISORDERS: A REVIEW OF SUPPORTING EVIDENCE. *AJP*. novembro de 1965;122(5):509–22.
12. Scotti-Muzzi E, Umla-Runge K, Soeiro-de-Souza MG. Anterior cingulate cortex neurometabolites in bipolar disorder are influenced by mood state and medication: A meta-analysis of 1H-MRS studies. *European Neuropsychopharmacology*. junho de 2021;47:62–73.
13. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 4:4–11; discussion 12–13.
14. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. setembro de 2016;61(9):540–60.
15. Braslow JT, Marder SR. History of Psychopharmacology. 2019;26.
16. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. setembro de 2016;61(9):540–60.
17. BRASIL. 2020 [citado 5 de maio de 2022]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/documentos/tecnicos/25351068398201941/>
18. Cavenaghi VB, da Costa LP, Lacerda ALT, Hirata ES, Miguel EC, Fraguas R. Subcutaneous Ketamine in Depression: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 28 de maio de 2021;12:513068.
19. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. Cochrane Common Mental Disorders Group, organizador. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 8 de dezembro de 2010 [citado 2 de abril de 2022]; Disponível em: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008121.pub2>
20. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical Antipsychotic Augmentation in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *AJP*. setembro de 2009;166(9):980–91.
21. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive Atypical Antipsychotic Treatment for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Depression, Quality of Life, and Safety Outcomes. Hay PJ, organizador. *PLoS Med*. 12 de março de 2013;10(3):e1001403.

22. Wen XJ, Wang LM, Liu ZL, Huang A, Liu YY, Hu JY. Meta-analysis on the efficacy and tolerability of the augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics in patients with major depressive disorder. *Braz J Med Biol Res.* 13 de junho de 2014;47(7):605–16.
23. Abosi O, Lopes S, Schmitz S, Fiedorowicz JG. Cardiometabolic effects of psychotropic medications. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation.* 25 de outubro de 2018;36(1):20170065.
24. Yatham LN, Chakrabarty T, Bond DJ, Schaffer A, Beaulieu S, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar Disorders.* dezembro de 2021;23(8):767–88.
25. BRASIL M da S. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I [Internet]. portaria nº 315 mar 30, 2016. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_TranstornoAfetivoBipolar_TipoI.pdf
26. Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS. Review: Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia — a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol.* junho de 2007;21(4):440–52.
27. Remington G, Hahn MK, Agarwal SM, Chintoh A, Agid O. Schizophrenia: Antipsychotics and drug development. *Behavioural Brain Research.* setembro de 2021;414:113507.
28. Lewis DA, Sweet RA. Schizophrenia from a neural circuitry perspective: advancing toward rational pharmacological therapies. *J Clin Invest.* 1º de abril de 2009;119(4):706–16.
29. Watkins CC, Andrews SR. Clinical studies of neuroinflammatory mechanisms in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* setembro de 2016;176(1):14–22.
30. Al-Diwani AAJ, Pollak TA, Irani SR, Lennox BR. Psychosis: an autoimmune disease? *Immunology.* novembro de 2017;152(3):388–401.
31. Karpiński P, Samochowiec J, Frydecka D, Szaśniadek MM, Misiak B. Further evidence for depletion of peripheral blood natural killer cells in patients with schizophrenia: A computational deconvolution study. *Schizophrenia Research.* novembro de 2018;201:243–8.
32. Mazza MG, Tringali AGM, Rossetti A, Botti RE, Clerici M. Cross-sectional study of neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in mood disorders. *General Hospital Psychiatry.* maio de 2019;58:7–12.
33. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, Rossetti A, Botti ER, Clerici M. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* junho de 2018;84:229–36.
34. Correll CU. Current Treatment Options and Emerging Agents for Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 14 de abril de 2020 [citado 3 de abril de 2022];81(3). Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2020/v81/MS19053BR3C.aspx>
35. Lally J, MacCabe JH. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br Med Bull.* junho de 2015;114(1):169–79.
36. BRASIL M da S. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas-Esquizofrenia [Internet]. Portaria nº364 abr 9, 2013. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>
37. Xu X, Ong YK, Wang DY. Role of adjunctive treatment strategies in COVID-19 and a review of international and national clinical guidelines. *Military Med Res.* dezembro de 2020;7(1):22.
38. Meizlish ML, Goshua G, Liu Y, Fine R, Amin K, Chang E, et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID -19: A propensity score-matched analysis. *American J Hematol.* abril de 2021;96(4):471–9.
39. Taher A, Lashgari M, Sedighi L, Rahimi-bashar F, Poorolajal J, Mehrpooya M. A pilot study on intravenous N-Acetylcysteine treatment in patients with mild-to-moderate COVID19-associated acute respiratory distress syndrome. *Pharmacol Rep.* dezembro de 2021;73(6):1650–9.

40. Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, Makiani MJ, Roham M, Laali A, et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* dezembro de 2020;20(1):954.
41. INSPIRATION Investigators, Mazloomzadeh S, Khaleghparast S, Ghadrdoost B, Mousavizadeh M, Baay MR, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 27 de abril de 2021;325(16):1620.
42. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet.* junho de 2021;397(10291):2253–63.
43. Miller J, Bruen C, Schnaus M, Zhang J, Ali S, Lind A, et al. Auxora versus standard of care for the treatment of severe or critical COVID-19 pneumonia: results from a randomized controlled trial. *Crit Care.* dezembro de 2020;24(1):502.
44. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases.* 2 de agosto de 2021;73(3):531–4.
45. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet.* 20 de março de 2021;397(10279):1063–74.
46. Hasan MdJ, Rabbani R, Anam AM, Huq SMR, Polash MMI, Nessa SST, et al. Impact of high dose of baricitinib in severe COVID-19 pneumonia: a prospective cohort study in Bangladesh. *BMC Infect Dis.* dezembro de 2021;21(1):427.
47. Pang J, Xu F, Aondio G, Li Y, Fumagalli A, Lu M, et al. Efficacy and tolerability of bevacizumab in patients with severe Covid-19. *Nat Commun.* dezembro de 2021;12(1):814.
48. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* julho de 2021;9(7):763–72.
49. Siami Z, Aghajanian S, Mansouri S, Mokhames Z, Pakzad R, Kabir K, et al. Effect of Ammonium Chloride in addition to standard of care in outpatients and hospitalized COVID-19 patients: A randomized clinical trial. *International Journal of Infectious Diseases.* julho de 2021;108:306–8.
50. Huang YH, Huang JT. Use of chlorhexidine to eradicate oropharyngeal SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology.* julho de 2021;93(7):4370–3.
51. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* agosto de 2021;9(8):924–32.
52. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet.* maio de 2021;397(10285):1637–45.
53. Devereux SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 24 de junho de 2020;3(6):e2013136.
54. Ikeda S, Misumi T, Izumi S, Sakamoto K, Nishimura N, Ro S, et al. Corticosteroids for hospitalized patients with mild to critically-ill COVID-19: a multicenter, retrospective, propensity score-matched study. *Sci Rep.* dezembro de 2021;11(1):10727.

55. Abdelalim AA, Mohamady AA, Elsayed RA, Elawady MA, Ghallab AF. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *American Journal of Otolaryngology*. março de 2021;42(2):102884.
56. Tang X, Feng YM, Ni JX, Zhang JY, Liu LM, Hu K, et al. Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. *Respiration*. 22 de janeiro de 2021;1–11.
57. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 de fevereiro de 2021;384(8):693–704.
58. Batirel A, Demirhan R, Eser N, Körlü E, Tezcan ME. Pulse steroid treatment for hospitalized adults with COVID-19. *Turk J Med Sci*. 21 de outubro de 2021;51(5):2248–55.
59. Davoodi L, Abedi SM, Salehifar E, Alizadeh-Navaei R, Rouhanizadeh H, Khorasani G, et al. Febuxostat therapy in outpatients with suspected COVID-19: A clinical trial. *Int J Clin Pract [Internet]*. novembro de 2020 [citado 18 de abril de 2022];74(11). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.13600>
60. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 8 de dezembro de 2020;324(22):2292.
61. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, Jannot AS, Neuraz A, Blanco C, et al. Observational study of haloperidol in hospitalized patients with COVID-19. *PLOS ONE*. :14.
62. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Antinori A, Berselli N, Blandi L, Bonaccio M, et al. Heparin in COVID-19 Patients Is Associated with Reduced In-Hospital Mortality: The Multicenter Italian CORIST Study. *Thromb Haemost*. agosto de 2021;121(08):1054–65.
63. Li T, Sun L, Zhang W, Zheng C, Jiang C, Chen M, et al. Bromhexine Hydrochloride Tablets for the Treatment of Moderate COVID-19: An Open-Label Randomized Controlled Pilot Study. *Clin Transl Sci*. novembro de 2020;13(6):1096–102.
64. Munch MW, Meyhoff TS, Helleberg M, Kjær MN, Granholm A, Hjortsø CJS, et al. Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia: The COVID STEROID randomised, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. novembro de 2021;65(10):1421–30.
65. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators, Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 6 de outubro de 2020;324(13):1317.
66. Aman J, Duijvelaar E, Botros L, Kianzad A, Schippers JR, Smeele PJ, et al. Imatinib in patients with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. setembro de 2021;9(9):957–68.
67. Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, et al. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β -1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 20 de agosto de 2020;64(9):e01061-20.
68. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei XS, Xiang X, Wang X, et al. Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol*. 15 de maio de 2020;11:1061.
69. Kumar S, De Souza R, Nadkar M, Guleria R, Trikha A, Joshi SR, et al. A two-arm, randomized, controlled, multi-centric, open-label phase-2 study to evaluate the efficacy and safety of Itolizumab in moderate to severe ARDS patients due to COVID-19. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 4 de maio de 2021;21(5):675–86.
70. Roostaei Firozabad A, Meybodi ZA, Mousavinasab SR, Sahebnasagh A, Jelodar MG, Karimzadeh I, et al. Efficacy and safety of Levamisole treatment in clinical presentations of non-hospitalized patients with COVID-19: a double-blind, randomized, controlled trial. *BMC Infect Dis*. dezembro de 2021;21(1):297.

71. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 24 de outubro de 2020;396(10259):1345–52.
72. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 7 de maio de 2020;382(19):1787–99.
73. Bian H, Zheng ZH, Wei D, Wen A, Zhang Z, Lian JQ, et al. Safety and efficacy of meplazumab in healthy volunteers and COVID-19 patients: a randomized phase 1 and an exploratory phase 2 trial. *Sig Transduct Target Ther*. dezembro de 2021;6(1):194.
74. GLUCOCOVID investigators, Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr*. abril de 2021;133(7–8):303–11.
75. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. dezembro de 2020;56(6):2002808.
76. Hamed DM, Belhoul KM, Al Maazmi NA, Ghayoor F, Moin M, Al Suwaidi M, et al. Intravenous methylprednisolone with or without tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen support: A prospective comparison. *Journal of Infection and Public Health*. agosto de 2021;14(8):985–9.
77. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 4 de maio de 2021;72(9):e373–81.
78. Kasiri H, Rouhani N, Salehifar E, Ghazaeian M, Fallah S. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of patients with COVID-19 olfactory dysfunction: A randomized, double blind clinical trial. *International Immunopharmacology*. setembro de 2021;98:107871.
79. Maldonado V, Hernandez-Ramírez C, Oliva-Pérez EA, Sánchez-Martínez CO, Pimentel-González JF, Molina-Sánchez JR, et al. Pentoxifylline decreases serum LDH levels and increases lymphocyte count in COVID-19 patients: Results from an external pilot study. *International Immunopharmacology*. janeiro de 2021;90:107209.
80. Di Pierro F, Derosa G, Maffioli P, Bertuccioli A, Togni S, Riva A, et al. Possible Therapeutic Effects of Adjuvant Quercetin Supplementation Against Early-Stage COVID-19 Infection: A Prospective, Randomized, Controlled, and Open-Label Study. *IJGM*. junho de 2021;Volume 14:2359–66.
81. Vannucchi AM, Sordi B, Morettini A, Nozzoli C, Poggesi L, Pieralli F, et al. Compassionate use of JAK1/2 inhibitor ruxolitinib for severe COVID-19: a prospective observational study. *Leukemia*. abril de 2021;35(4):1121–33.
82. Lescure FX, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. maio de 2021;9(5):522–32.
83. Ligt M, Hesselink MKC, Jorgensen J, Jocken JWE, Blaak EE, Goossens GH. The angiotensin II type 1 receptor blocker valsartan in the battle against COVID-19. *Obesity*. setembro de 2021;29(9):1423–6.
84. JamaliMoghadamSiahkali S, Zarezade B, Koolaji S, SeyedAlinaghi S, Zendehdel A, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *Eur J Med Res*. dezembro de 2021;26(1):20.
85. Misiak B, Bartoli F, Carrà G, Małecka M, Samochowiec J, Jarosz K, et al. Chemokine alterations in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*. agosto de 2020;88:870–7.
86. Inserra A, Mastronardi CA, Rogers G, Licinio J, Wong ML. Neuroimmunomodulation in Major Depressive Disorder: Focus on Caspase 1, Inducible Nitric Oxide Synthase, and Interferon-Gamma. *Mol Neurobiol*. junho de 2019;56(6):4288–305.

87. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 4 de março de 2021;384(9):795–807.
88. Mareev VYu, Orlova YaA, Plisyk AG, Pavlikova EP, Matskeplishvili ST, Akopyan ZA, et al. Results of Open-Label non-Randomized Comparative Clinical Trial: “BromhexIne and Spironolactone for CoronavirUs Infection requiring hospiTalization (BISCUIT). *Kardiologiia.* 3 de dezembro de 2020;60(11):4–15.
89. Gautret P, Lagier JC, Honoré S, Hoang VT, Colson P, Raoult D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label non-randomized clinical trial revisited. *International Journal of Antimicrobial Agents.* janeiro de 2021;57(1):106243.
90. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarme D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Médecine et Maladies Infectieuses.* junho de 2020;50(4):384.
91. Galan LEB, Santos NM dos, Asato MS, Araújo JV, de Lima Moreira A, Araújo AMM, et al. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Pathogens and Global Health.* 19 de maio de 2021;115(4):235–42.
92. Reis G, Moreira Silva EA dos S, Medeiros Silva DC, Thabane L, Singh G, Park JJH, et al. Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 22 de abril de 2021;4(4):e216468.
93. khalili H, Nourian A, Ahmadinejad Z, Emadi Kouchak H, Jafari S, Dehghan Manshadi SA, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/ ledipasvir in treatment of patients with COVID-19; A randomized clinical trial. *Acta Biomedica Atenei Parmensis.* 10 de novembro de 2020;91(4):e2020102.
94. Elalfy H, Besheer T, El-Mesery A, El-Gilany A, Soliman MA, Alhawarey A, et al. Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. *J Med Virol.* maio de 2021;93(5):3176–83.
95. Abbaspour Kasgari H, Moradi S, Shabani AM, Babamahmoodi F, Davoudi Badabi AR, Davoudi L, et al. Evaluation of the efficacy of sofosbuvir plus daclatasvir in combination with ribavirin for hospitalized COVID-19 patients with moderate disease compared with standard care: a single-centre, randomized controlled trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1º de novembro de 2020;75(11):3373–8.
96. Sadeghi A, Ali Asgari A, Norouzi A, Kheiri Z, Anushirvani A, Montazeri M, et al. Sofosbuvir and daclatasvir compared with standard of care in the treatment of patients admitted to hospital with moderate or severe coronavirus infection (COVID-19): a randomized controlled trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1º de novembro de 2020;75(11):3379–85.
97. Roozbeh F, Saeedi M, Alizadeh-Navaei R, Hedayatizadeh-Omran A, Merat S, Wentzel H, et al. Sofosbuvir and daclatasvir for the treatment of COVID-19 outpatients: a double-blind, randomized controlled trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 11 de fevereiro de 2021;76(3):753–7.
98. Zhao H, Zhu Q, Zhang C, Li J, Wei M, Qin Y, et al. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* janeiro de 2021;133:110825.
99. Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, Abdo EF, Medhat MA, Abd El Ghafar MS, et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 7 de outubro de 2020;103(4):1635–9.
100. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis

- Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 1º de fevereiro de 2021;181(2):195.
101. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, 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 Netw Open.* 24 de abril de 2020;3(4):e208857.
 102. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 6 de agosto de 2020;383(6):517–25.
 103. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 19 de novembro de 2020;383(21):2041–52.
 104. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Tebé C, Peñafiel J, Tobias A, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults With Mild Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases.* 6 de dezembro de 2021;73(11):e4073–81.
 105. Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR, Skipper CP, Pastick KA, Axelrod ML, et al. Hydroxychloroquine as Pre-exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Workers: A Randomized Trial. *Clinical Infectious Diseases.* 1º de junho de 2021;72(11):e835–43.
 106. Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 1º de dezembro de 2020;324(21):2165.
 107. Thakar A, Panda S, Sakthivel P, Brijwal M, Dhakad S, Choudekar A, et al. Chloroquine nasal drops in asymptomatic & mild COVID-19: An exploratory randomized clinical trial. *Indian J Med Res.* 2021;153(1):151.
 108. Gautret P, Hoang VT, Lagier JC, Raoult D. Effect of hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial, an update with an intention-to-treat analysis and clinical outcomes. *International Journal of Antimicrobial Agents.* janeiro de 2021;57(1):106239.
 109. Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, Liu R, Chung TWH, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet.* maio de 2020;395(10238):1695–704.
 110. Weehuizen JM, Hoepelman AIM. An open-label cluster-randomized controlled trial of chloroquine, hydroxychloroquine or only supportive care in patients admitted with moderate to severe COVID-19 (ARCHAIC)—Protocol publication. *Eur J Clin Invest* [Internet]. julho de 2020 [citado 3 de abril de 2022];50(7). Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13297>
 111. Commission NH. Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus-Induced Pneumonia. National Health Commission, Beijing, China,; 2020.
 112. Lombardy Section Italian Society Infectious And Tropical Diseases -. Vademecum for the treatment of people with COVID-19. Edition 2.0, 13 March 2020. *Infez Med.* 1º de junho de 2020;28(2):143–52.
 113. Vollaard A, Gieling E, van der Linden P, Sinha B, de Boer M. Medicamenteuze behandelopties bij patiënten met COVID-19 (infecties met SARS-CoV-2): Ad hoc document opgesteld door de SWAB in samenwerking met het CIB, NVZA, NVMM, NVII, NVIC, NVK en NVALT. 2020;
 114. Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, Huits R. Interim clinical guidance for adults with suspected or confirmed COVID-19 in Belgium. Version; 2020.
 115. Tirupakuzhi Vijayaraghavan BK, Jha V, Rajbhandari D, Myatra SN, John O, Ghosh A, et al. Hydroxychloroquine plus personal protective equipment versus standard personal protective equipment alone for the prevention of COVID-19 infections among frontline healthcare workers: the HydrOxychloroquine Prophylaxis Evaluation(HOPE) trial: A

- structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. dezembro de 2020;21(1):754.
116. Niriella MA, Ediriweera DS, De Silva AP, Premarathne R, Balasooriya P, Duminda KD, et al. Hydroxychloroquine for post-exposure prophylaxis of COVID-19 among naval personnel in Sri Lanka: study protocol for a randomized, controlled trial. *Trials*. dezembro de 2020;21(1):748.
 117. Liu X, Chen H, Shang Y, Zhu H, Chen G, Chen Y, et al. Efficacy of chloroquine versus lopinavir/ritonavir in mild/general COVID-19 infection: a prospective, open-label, multicenter, randomized controlled clinical study. *Trials*. dezembro de 2020;21(1):622.
 118. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. setembro de 2020;17(9):1463–71.
 119. Dubée V, Roy PM, Vielle B, Parot-Schinkel E, Blanchet O, Darsonval A, et al. Hydroxychloroquine in mild-to-moderate coronavirus disease 2019: a placebo-controlled double blind trial. *Clinical Microbiology and Infection*. agosto de 2021;27(8):1124–30.
 120. Réa-Neto Á, Bernardelli RS, Câmara BMD, Reese FB, Queiroga MVO, Oliveira MC. An open-label randomized controlled trial evaluating the efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine in severe COVID-19 patients. *Sci Rep*. dezembro de 2021;11(1):9023.
 121. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 20 de outubro de 2020;173(8):623–31.
 122. Sivapalan P, Ulrik CS, Lapperre TS, Bojesen RD, Eklöf J, Browatzki A, et al. Azithromycin and hydroxychloroquine in hospitalised patients with confirmed COVID-19: a randomised double-blinded placebo-controlled trial. *Eur Respir J*. janeiro de 2022;59(1):2100752.
 123. Dastan F, Saffaei A, Haseli S, Marjani M, Moniri A, Abtahian Z, et al. Promising effects of tocilizumab in COVID-19: A non-controlled, prospective clinical trial. *International Immunopharmacology*. novembro de 2020;88:106869.
 124. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 7 de janeiro de 2021;384(1):20–30.
 125. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 10 de dezembro de 2020;383(24):2333–44.
 126. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 20 de janeiro de 2021;n84.
 127. Mehta M, Purpura LJ, McConville TH, Neidell MJ, Anderson MR, Bernstein EJ, et al. What about tocilizumab? A retrospective study from a NYC Hospital during the COVID-19 outbreak. Zivkovic AR, organizador. *PLoS ONE*. 8 de abril de 2021;16(4):e0249349.
 128. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 22 de abril de 2021;384(16):1503–16.
 129. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 1º de janeiro de 2021;181(1):24.
 130. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 1º de maio de 2021;397(10285):1637–45.
 131. Aref ZF, Bazeed SEES, Hassan MH, Hassan AS, Rashad A, Hassan RG, et al. Clinical, Biochemical and Molecular Evaluations of Ivermectin Mucoadhesive Nanosuspension Nasal Spray in Reducing Upper Respiratory Symptoms of Mild COVID-19. *IJN*. junho de 2021;Volume 16:4063–72.

132. Babalola O, Bode C, Ajayi A, Alakaloko F, Akase I, Otrofanowei E, et al. Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID-19: A randomised controlled double blind dose response study in Lagos [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 jan [citado 2 de abril de 2022]. Disponível em: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.05.21249131>
133. Okumuş N, Demirtürk N, Çetinkaya RA, Güner R, Avcı İY, Orhan S, et al. Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. *BMC Infect Dis*. dezembro de 2021;21(1):411.
134. Shahbaznejad L, Davoudi A, Eslami G, Markowitz JS, Navaeifar MR, Hosseinzadeh F, et al. Effects of Ivermectin in Patients With COVID-19: A Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Clinical Therapeutics*. junho de 2021;43(6):1007–19.
135. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Biological Chemistry*. abril de 2020;295(15):4773–9.
136. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. maio de 2020;395(10236):1569–78.
137. Antinori S, Cossu MV, Ridolfo AL, Rech R, Bonazzetti C, Pagani G, et al. Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status. *Pharmacological Research*. agosto de 2020;158:104899.
138. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 5 de novembro de 2020;383(19):1813–26.
139. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 5 de novembro de 2020;383(19):1827–37.
140. Humeniuk R, Mathias A, Cao H, Osinusi A, Shen G, Chng E, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, An Antiviral for Treatment of COVID-19, in Healthy Subjects. *Clin Transl Sci*. 5 de agosto de 2020;cts.12840.
141. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 15 de setembro de 2020;324(11):1048.
142. Olender SA, Perez KK, Go AS, Balani B, Price-Haywood EG, Shah NS, et al. Remdesivir for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Versus a Cohort Receiving Standard of Care. *Clinical Infectious Diseases*. 6 de dezembro de 2021;73(11):e4166–74.
143. European Medicines Agency. EMA provides recommendations on compassionate use of remdesivir for [Internet]. 2020 [citado 7 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recomends-expanding-remdesivir-compassionate-use->
144. BRASIL M da S. Remdesivir para tratamento de pacientes com COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 7 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/arquivos/redemsevir-covid19-atualizacaob-1-pdf#:~:text=Estudo%20de%20coorte%20com%20dados,acompanhamento%20m%C3%A9dio%20de%2018%20dias.>
145. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacology & Therapeutics*. maio de 2020;209:107512.
146. Ozsurekci Y, Oygur PD, Gürlevik SL, Kesici S, Ozen S, Kurt Sukur ED, et al. Favipiravir use in children with COVID-19 and acute kidney injury: is it safe? *Pediatr Nephrol*. novembro de 2021;36(11):3771–6.
147. Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, Kasamatsu Y, Hirose M, et al. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized

- Patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 17 de novembro de 2020;64(12):e01897-20.
148. Khamis F, Al Naabi H, Al Lawati A, Ambusaidi Z, Al Sharji M, Al Barwani U, et al. Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases.* janeiro de 2021;102:538–43.
 149. Solaymani-Dodaran M, Ghanei M, Bagheri M, Qazvini A, Vahedi E, Hassan Saadat S, et al. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. *International Immunopharmacology.* junho de 2021;95:107522.
 150. Udwardia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *International Journal of Infectious Diseases.* fevereiro de 2021;103:62–71.
 151. Zhao H, Zhang C, Zhu Q, Chen X, Chen G, Sun W, et al. Favipiravir in the treatment of patients with SARS-CoV-2 RNA recurrent positive after discharge: A multicenter, open-label, randomized trial. *International Immunopharmacology.* agosto de 2021;97:107702.
 152. Chedid N, Ferraz L, Carestiano T. FAVIPINAVIR Tratamento da COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 8 de abril de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tecnologias-para-covid-19/Arquivos%20Teste%20deb/copy_of_ESTUDO5.pdf
 153. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Autorização do Uso Emergencial do medicamento Avifavir (favipiravir)-Instituto Vital Brasil [Internet]. 2020 [citado 8 de abril de 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/covid-19-negada-autorizacao-de-uso-emergencial-do-avifavir/apresentacao-uso-emergencial-do-favipiravir.pdf>
 154. Crockford D, Addington D. Canadian Schizophrenia Guidelines: Schizophrenia and Other Psychotic Disorders with Coexisting Substance Use Disorders. *Can J Psychiatry.* setembro de 2017;62(9):624–34.
 155. Stöllberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *International Clinical Psychopharmacology.* setembro de 2005;20(5):243–51.
 156. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol.* fevereiro de 2012;8(2):114–26.
 157. Mijovic A, MacCabe JH. Clozapine-induced agranulocytosis. *Ann Hematol.* novembro de 2020;99(11):2477–82.
 158. Blackman G, Lisshammar JEL, Zafar R, Pollak TA, Pritchard M, Cullen AE, et al. Clozapine Response in Schizophrenia and Hematological Changes. *J Clin Psychopharmacol.* janeiro de 2021;41(1):19–24.
 159. Doyno C, Sobieraj DM, Baker WL. Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. *Clinical Toxicology.* 2 de janeiro de 2021;59(1):12–23.
 160. Zequn Z, Yujia W, Dingding Q, Jiangfang L. Off-label use of chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin and lopinavir/ritonavir in COVID-19 risks prolonging the QT interval by targeting the hERG channel. *European Journal of Pharmacology.* fevereiro de 2021;893:173813.
 161. Sapp JL, Alqarawi W, MacIntyre CJ, Tadros R, Steinberg C, Roberts JD, et al. Guidance on Minimizing Risk of Drug-Induced Ventricular Arrhythmia During Treatment of COVID-19: A Statement from the Canadian Heart Rhythm Society. *Canadian Journal of Cardiology.* junho de 2020;36(6):948–51.
 162. Yu Z, IJzerman AP, Heitman LH. K_v 11.1 (hERG)-induced cardiotoxicity: a molecular insight from a binding kinetics study of prototypical K_v 11.1 (hERG) inhibitors: Molecular insights into K_v 11.1 (hERG) cardiotoxicity. *Br J Pharmacol.* fevereiro de 2015;172(3):940–55.
 163. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* agosto de 1993;88(2):782–4.

164. Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, Carr JL, Harris-Kerr C, Pollevick GD, et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION® long QT syndrome genetic test. *Heart Rhythm*. setembro de 2009;6(9):1297–303.
165. Plasencia-García BO, Rodríguez-Menéndez G, Rico-Rangel MI, Rubio-García A, Torelló-Iserte J, Crespo-Facorro B. Drug-drug interactions between COVID-19 treatments and antipsychotics drugs: integrated evidence from 4 databases and a systematic review. *Psychopharmacology*. fevereiro de 2021;238(2):329–40.
166. Busari OA, Fadare J, Agboola S, Gabriel O, Elegbede O, Oladosu Y. Chloroquine Induced Acute Dystonic Reactions after a Standard Therapeutic Dose for Uncomplicated Malaria = معقدة غير ملاريا علاج لكلوروكين قياسية جرعة بعدا حاد عضلي توتر خلل تفاعل SQUMJ. agosto de 2013;13(3):476–8.
167. Achumba JI, Ete EI, Thomas WOA, Essien EE. Chloroquine-Induced Acute Dystonic Reactions in the Presence of Metronidazole. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*. abril de 1988;22(4):308–10.
168. Etchegoyen CV, Keller GA, Mrad S, Cheng S, Di Girolamo G. Drug-induced QT Interval Prolongation in the Intensive Care Unit. *CCP*. 4 de abril de 2018;12(4):210–22.
169. Harvey AT, Flockhart D, Gorski JC, Greenblatt DJ, Burke M, Werder S, et al. Intramuscular Haloperidol or Lorazepam and QT Intervals in Schizophrenia. *The Journal of Clinical Pharmacology*. outubro de 2004;44(10):1173–84.
170. Vesely P, Stracina T, Hlavacova M, Halamek J, Kolarova J, Olejnickova V, et al. Haloperidol affects coupling between QT and RR intervals in guinea pig isolated heart. *Journal of Pharmacological Sciences*. janeiro de 2019;139(1):23–8.
171. Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, Merino J. Reversible Coma Caused By Risperidone-Ritonavir Interaction: *Clinical Neuropharmacology*. setembro de 2002;25(5):251–3.
172. Kelly DV, Béique LC, Bowmer MI. Extrapyramidal Symptoms with Ritonavir/Indinavir Plus Risperidone. *Ann Pharmacother*. maio de 2002;36(5):827–30.
173. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 1º de janeiro de 2021;181(1):32.
174. Dunn KE, Brooner RK, Stoller KB. Technology-assisted methadone take-home dosing for dispensing methadone to persons with opioid use disorder during the Covid-19 pandemic. *Journal of Substance Abuse Treatment*. fevereiro de 2021;121:108197.
175. Giraud C, Tatar Z, Soubrier M. Agranulocytosis under biotherapy in rheumatoid arthritis: three cases hypothesis of parvovirus B19 involvement in agranulocytosis observed under tocilizumab and rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. outubro de 2016;35(10):2615–8.
176. Shovman O, Shoenfeld Y, Langevitz P. Tocilizumab-induced neutropenia in rheumatoid arthritis patients with previous history of neutropenia: case series and review of literature. *Immunol Res*. fevereiro de 2015;61(1–2):164–8.
177. DRUGS.com. Interaction between clozapine and tocilizumab [Internet]. [citado 21 de abril de 2022]. Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=709-0,3186-0&types%5B%5D=major&types%5B%5D=minor&types%5B%5D=moderate&types%5B%5D=food&types%5B%5D=therapeutic_duplication&professional=1
178. Cantù F, Ciappolino V, Enrico P, Moltrasio C, Delvecchio G, Brambilla P. Augmentation with Atypical Antipsychotics for Treatment-Resistant Depression. *J Affect Disord*. 1º de fevereiro de 2021;280(Pt A):45–53.
179. Ruberto VL, Jha MK, Murrrough JW. Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression. *Pharmaceuticals (Basel)*. 4 de junho de 2020;13(6):E116.
180. Mohebbi N, Talebi A, Moghadamnia M, Nazari Taloki Z, Shakiba A. Drug Interactions of Psychiatric and COVID-19 Medications. *Basic Clin Neurosci*. abril de 2020;11(2):185–200.

181. Evans SG, Butkow N, Stilwell C, Berk M, Kirchmann N, Havlik I. Citalopram enhances the activity of chloroquine in resistant plasmodium in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* julho de 1998;286(1):172–4.
182. Khairul MFM, Min TH, Low JH, Nasriyyah CHC, A'shikin AN, Norazmi MN, et al. Fluoxetine potentiates chloroquine and mefloquine effect on multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* in vitro. *Jpn J Infect Dis.* outubro de 2006;59(5):329–31.
183. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J.* maio de 2016;149(3):139–52.
184. DRUGS.com. Interaction between chloroquine and fluoxetine [Internet]. [citado 21 de abril de 2022]. Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=593-0&types%5B%5D=major&types%5B%5D=minor&types%5B%5D=moderate&types%5B%5D=food&types%5B%5D=therapeutic_duplication&professional=1
185. Venlafaxine: more dangerous than most “selective” serotonergic antidepressants. *Prescrire Int.* abril de 2016;25(170):96–9.
186. Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol.* julho de 2007;151(6):737–48.
187. Khalid MM, Waseem M. Tricyclic Antidepressant Toxicity. Em: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 21 de abril de 2022]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430931/>
188. Moreno RA, Moreno DH, Soares MB de M. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Rev Bras Psiquiatr.* maio de 1999;21(suppl 1):24–40.
189. Oliveira JL de, Silva Júnior GB da, Abreu KLS de, Rocha N de A, Franco LFLG, Araújo SMHA, et al. Nefrotoxicidade por lítio. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(5):600–6.
190. Goodnick PJ, Parra F, Jerry J. Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* maio de 2002;3(5):479–98.
191. Tilkian AG, Schroeder JS, Kao JJ, Hultgren HN. The cardiovascular effects of lithium in man. *The American Journal of Medicine.* novembro de 1976;61(5):665–70.

Instructions for authors

AND POLICY

Clinical and Biomedical Research (CBR), formerly “Revista HCPA”, is a scientific publication from Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and the School of Medicine of Universidade Federal do Rio Grande do Sul (FAMED/UFRGS). It is a free access scientific periodic that aims to publish papers from all relevant areas in the Health Sciences, including clinic and basic research. The selection criteria for publication include: originality, relevance of the theme, methodological quality, and adequacy to the journals’ editorial norms.

CBR supports the policies for the registration of clinical trials of the World Health Organization (WHO) [<http://www.who.int/ictcp/en/>] and the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) [<http://www.icmje.org/>]. Therefore, CBR will only accept clinical research articles that have received an identification number from the Brazilian Clinical Trials Registry (*Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC*) [<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>] or other official database dedicated to the registry of clinical trials.

All published articles are reviewed by peers in a double-blind fashion. Once the article is accepted for publication, its copyrights are automatically transferred to the journal. The content of manuscripts submitted for publication to CBR implies that it has not been published previously and that it has not been submitted to another journal. To be published elsewhere, even in part, articles published in CBR require written approval of the editors. The concepts and declarations contained in the papers are the authors’ full responsibility. The articles may be written in Portuguese, English, or Spanish. The submissions in English are strongly encouraged by the editors.

The manuscript should fit into one of the different categories of articles published by the journal, as follows:

FORM AND PREPARATION OF ARTICLES

The following categories of contributions will be considered for publication

Editorial

Critical and thorough review, prepared at the invitation of the editors, and submitted by an author with renowned knowledge on the subject. Editorials can have up to 1,000 words. This section may include the Journal’s editorial of presentation, signed by the editor, besides special editorials that comprise requested collaborations about current themes or about articles published on the Journal.

Review Articles

Articles that aim to synthesize and critically evaluate the present knowledge on a particular theme. They should contain no more than 6,000 words. These articles should present an unstructured abstract, with no more than 200 words (except for

Instructions for authors

systematic reviews – see abstract structure in ‘Original Articles’) and a comprehensive list, but preferably with no more than 80 references.

Tables should be included in the same manuscript file (after references) and the figures should be submitted as additional documents in individual files.

Special Articles

Manuscripts exclusively requested by the editors, on a subject of scientific relevance, to authors with recognized expertise in the area, and that do not meet the criteria for Editorials.

Original Articles

Articles with unpublished research results, including full-length studies that contain all relevant information so that the reader may evaluate its results and conclusions, as well as replicate the research. Its formal structure should present the following topics: Introduction, Methods, Results and Discussion. The conclusions should be in the last paragraph of the Discussion, not requiring a specific section. Clinical implications and limitations of the study should be mentioned. For original articles, a structured abstract should be presented (Introduction, Methods, Results, and Conclusions) in Portuguese and English, in cases where the article is not written entirely in English. The Abstracts (Portuguese, Spanish, or English) should not exceed 250 words.

Articles submitted in this category should not exceed 3,000 words. Tables should be included together in the same manuscript file (after references) and figures should be submitted as an additional document in individual files.

Case Reports

Articles based on peculiar cases and brief comments on the importance of the case in relation to the existing knowledge in the field. They should contain up to 1,000 words, with a total of no more than two tables or figures and 15 references, once presenting a literature review is not the purpose of the reports.

Their structure should present the following topics: Introduction, explaining the relevance of the case; Presentation of the case (Case Report), and Discussion. Case reports should describe novel or unusual findings, or offer new insights into a given problem. The content should be limited to facts relevant to the case. The confidentiality regarding patient identification is critical, so authors should not report any precise dates, initials, or any other information irrelevant to the case, but that may possibly identify the patient.

Case reports should have an unstructured abstract with no more than 150 words.

Tables should be included in the same manuscript file (after references) and figures should be sent as additional documents in individual files.

Instructions for authors

Case Reports: Images in Medicine

Section devoted to the publication of informative images, which are unusual and/or of broad interest in clinical situations. It should contain no more than 500 words and a total of 5 references. Two to three images (at a resolution of at least 300 dpi).

Letters

Opinions and comments on an article published in the Journal, on subjects of scientific relevance, and/or preliminary clinical observations. The text should be concise, with no more than 500 words. Only one table and one figure are allowed, and a maximum of five references. They should not have an abstract.

Brief Communication

Brief Communications are original but preliminary or more specific research results that contain all relevant information so that the reader may evaluate its results and conclusions, as well as replicate the research. The structure is similar to original articles; however, the Abstracts (Portuguese, Spanish or English) should not exceed 150 words and the text should not exceed 1,200 words. A maximum of two Tables/Figures are accepted.

Supplements

In addition to regular issues, CBR publishes the supplement of the HCPA Science Week.

CONFLICTS OF INTEREST

Conflicts of interest arise when the author has financial or personal relationships that could inappropriately influence their professional judgment. These relationships may create favorable or unfavorable tendencies towards a paper and impair the objectivity of the analysis. Authors must disclose possible conflicts of interest and should be done at the time of submission of the manuscript.

It is at the editor's discretion to decide whether this information should be published or not and whether to use it for editorial decisions. A common form of conflict of interest is the funding of research by third parties who may be companies, government agencies, or others. This obligation to the funding entity may lead the researcher to obtain tendentious results, inappropriately influencing (bias) their work. Authors should describe the interference of the funding entity at any stage of the research, as well as the form of funding, and the type of relationship established between the sponsor and the author. The authors may choose to inform the peer reviewers' names for which their article should not be sent, justifying themselves.

Instructions for authors

PRIVACY AND CONFIDENTIALITY

Information and pictures of patients that allow their identification should only be published with formal written authorization of the patient, and only when necessary for the purpose of the study. For formal authorization, the patient must know the content of the article and be aware that this article may be made available on the Internet. If in doubt about the possibility of identifying a patient, such as in the case of photos with stripes over the eyes, a formal authorization should be obtained. In the case of distortion of data to prevent identification, authors and editors should ensure that such distortions do not compromise the results of the study.

EXPERIENCES WITH HUMANS AND ANIMALS

All content related to research with humans and animals must have previous approval by the Research Ethics Committee or the Animal Ethics Committee, respectively. The works should be in accordance with the recommendations of the Declaration of Helsinki (current or updated), the CNS Resolution n. 466/2012 and its complementary regulations, as well as the Law n. 11.794/2008 for studies in animals. It is important to indicate the number of the project's registration in the respective Committee or Ethics Committee, as well as in the National Committee for Research Ethics, if applicable.

PREPARATION OF THE ARTICLE

The registration on the system as author and subsequent access with login and password are mandatory to submit and verify the status of submissions.

Identification: must include: a) Title of the article, clear and concise. Do not use abbreviations. There should be a version of the reduced title to appear in the header as well as a title in the English language; b) Authors' full names; c) Institution and the sector or unit of the institution to which each author is affiliated (personal titles and positions held should not be mentioned); d) Indication of the corresponding author, accompanied by the electronic address; e) If it has been presented at a scientific meeting, the name of the event, the place, and the date of completion should be indicated.

THE NAMES OF ALL THE AUTHORS OF THE MANUSCRIPT SHOULD BE INDICATED IN THE SYSTEM

Abstract and Keywords: The articles should have an abstract in English. Check the structure and the number of words described for each specific type of article (see above). The structured abstracts, required only for original articles, should present the name of the subdivisions that make up the formal structure of the article at the beginning of each paragraph (Introduction, Methods, Results and

Instructions for authors

Conclusions). The keywords - expressions that represent the subject of the paper - should be in number from 3 to 10, provided by the author, based on the DeCS (Health Sciences Descriptors) published by Bireme, which is a translation from the MeSH (Medical Subject Headings) from the National Library of Medicine, available in the following electronic address: <http://decs.bvs.br>.

Manuscript: it must conform to the structure required for each category of article. Text citations and references cited in the legends of tables and figures should be numbered consecutively in the order they appear in the text, with Arabic numerals. References should be cited in the text as in the example: Reference¹.

Tables: they should be numbered consecutively, with Arabic numerals, in the order they were cited in the text, and headed by a suitable title. They should be cited in the text, but duplicated information should be avoided. The tables, with titles and footnotes, should be self-explanatory. The abbreviations should be specified as footnotes without numerical indication. The remaining footnotes should be numbered in Arabic numerals and written in superscript.

Figures and charts: Illustrations (photographs, charts, drawings, etc.) should be sent in separate articles, in JPG format (at a high resolution – at least, 300 dpi). They should be numbered consecutively with Arabic numerals, in the order they are cited in the text and should be clear enough for reproduction and in the same language as the text. Photocopies will not be accepted. If there are figures extracted from other previously published studies, the authors should provide a written permission for their reproduction. This authorization shall accompany the manuscripts submitted for publication. The figures must have a title and subtitle (if necessary), which should both precede the figure itself.

Abbreviations: abbreviations must be explained at first mention. On the rest of the article, it is not necessary to repeat the full name.

Name of medications: the generic name should be used.

In case of citing appliances/equipment: all appliances/equipment cited should include model, manufacturer's name, state, and country of manufacture.

Acknowledgements: should include the collaboration of people, groups, or institutions that have contributed to the study, but whose contributions do not justify their inclusion as authors; this item should also include the acknowledgements for financial support, technical assistance, etc. This item should come before the references.

Instructions for authors

Conflicts of interest: If there is any conflict of interest (see above), it should be declared. In case there is not, place in this section: "The authors declare no conflicts of interest"

References: should be numbered consecutively, in the order in which they are mentioned in the text, and identified with Arabic numerals. The presentation must be based on a format called "Vancouver Style", as the examples below, and the titles of journals should be abbreviated according to the style presented by the List of Journal Indexed in Index Medicus, from the National Library of Medicine, available at: <ftp://nlmpubs.nlm.nih.gov/online/journals/ljiweb.pdf>. The authors should ensure that the cited references in the text appear in the reference list with exact dates and authors' names correctly spelt. The accuracy of references is the authors' responsibility. Personal communications, unpublished or unfinished articles could be cited when absolutely necessary, but should not be included in the reference list and only cited in the text. The submission of the unpublished works mentioned in the manuscript may be requested at the discretion of the editors.

Examples of citing references:

Journal articles (from one to six authors)

Almeida OP. Autoria de artigos científicos: o que fazem os tais autores? *Rev Bras Psiquiatr.* 1998;20:113-6.

Journal articles (more than six authors)

Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 1986;315:157-61.

Articles without the author's name

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J.* 1994;84:15.

Books

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Chapters from a book

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Instructions for authors

Books in which editors (organizers) are authors

Norman U, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Theses

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Papers presented at conferences

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Electronic Journal Articles

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Other types of reference should follow the document

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Uniform Requirements for Manuscripts

Submitted to Biomedical Journals: Sample References

(http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Technical requirements

Microsoft Word document (.doc or .rtf), singled space, font size 12, 2-cm margins in each side, title page, abstract and descriptors, text, acknowledgements, references, tables and legends, and the figures should be sent in jpg or tiff at a resolution of at least 300 dpi.

2018 Apr 6

