



COLEGIADO DO CURSO DE FARMÁCIA

ERIC CÁSSIO DOS ANJOS BRITO

USO OFF LABEL DA IVERMECTINA DURANTE A PANDEMIA DA COVID 19

ILHÉUS – BAHIA

2022

ERIC CÁSSIO DOS ANJOS BRITO

USO OFF LABEL DA IVERMECTINA DURANTE A PANDEMIA DA COVID 19

Artigo apresentado à Faculdade Madre Thaís – FMT
como requisito para obtenção do grau de Bacharel
em Farmácia.

Orientador (a): Prof^a Ms Ana Dalva Sampaio Lima

ILHÉUS – BAHIA

2022

USO OFF LABEL DA IVERMECTINA DURANTE A PANDEMIA DA COVID 19

ERIC CÁSSIO DOS ANJOS BRITO

Aprovado em: 15/07/2022

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Ms. Ana Dalva Sampaio Lima
(Orientadora)
Faculdade Madre Thais

Prof^o Esp. Marco Aurélio Miranda
Faculdade Madre Thais

Prof.^a Ms. Clissiane Soares Viana Pacheco
Faculdade Madre Thais

DEDICATÓRIA

DEDICO ESTE TRABALHO AOS MEUS PAIS, MAIORES INCENTIVADORES DAS REALIZAÇÕES DOS MEUS SONHOS E PILARES DA MINHA FORMAÇÃO COMO SER HUMANO. MUITO OBRIGADO.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, que fez com que meus objetivos fossem alcançados e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da realização deste trabalho.

Aos meus pais, Laura Cristina e Francisco Cássio, pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha trajetória acadêmica.

Aos meus irmãos, Edmeé, Eder, Emilli e Ellen, ao meu sobrinho e tios, pelo apoio e suporte que me deram durante todo o processo.

A todos os professores que me influenciaram na minha trajetória. Em especial à professora e orientadora, Ana Dalva, que me auxiliou na germinação das ideias e durante todo o processo de desenvolvimento deste presente projeto.

A todos aqueles que contribuíram, de alguma forma, para a realização deste trabalho. Gratidão.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

FIGURA 1- Medicamentos mais citados em artigos científicos no período de julho de 2020 a fevereiro de 2021.

FIGURA 2- “Kit COVID”.

FIGURA 3- A estrutura molecular sofreu alteração química para produzir ivermectina.

FIGURA 4- Eficácia das vacinas.

QUADROS

QUADRO 1- Artigos levantados nas bases de dados a serem utilizados na revisão.

QUADRO 2- Classificação de pacientes com COVID-19.

LISTA DE SIGLAS

SARS-CoV-2 – Vírus do coronavírus

OMS - Organização Mundial da Saúde

RAM - Reações Adversas a Medicamentos

ECA-2- Enzima conversora de angiotensina-2

TMPRSS2 - Transmembrana serina protease 2

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

VQ- Cotação de volume

MQs - Citações médicas

Cidacs - Centro de Integração de Dados e Conhecimentos em Saúde

Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz

OPAS - Organização Pan-Americana da Saúde

CFF - Conselho Farmácia Federal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 METODOLOGIA	12
2.1 Tipo de estudo.....	12
2.2 Local da pesquisa.....	12
2.3 Estratégias de busca.....	12
2.4 População e amostra.....	12
2.5 Procedimentos para coleta de dados.....	13
3 REFERENCIAL TEORICO	14
3.1 COVID 19.....	14
3.2 Epidemiologia do COVID 19 no Brasil.....	16
3.3 Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19.....	17
3.4 O Uso Off- label da ivermectina na COVID-19.....	21
3.5 A importância da atuação do farmacêutico na automedicação.....	25
4 DISCUSSÕES	26
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS	30

USO OFF LABEL DA IVERMECTINA DURANTE A PANDEMIA DA COVID 19

ERIC CÁSSIO DOS ANJOS BRITO¹

¹Discente do Curso de Farmácia Faculdade Madre Thaís-FMT, Avenida Itabuna, Gabriela Center, 45650-000, Ilhéus-Bahia. e-mail: eric_ios@hotmail.com

RESUMO

Desde o início da pandemia, alguns medicamentos existentes foram identificados como possibilidades terapêuticas para a COVID-19, e até mesmo o uso *off-label*, expressão em inglês para “uso não descrito”, sendo uma prescrição de um medicamento cujas indicações são diferentes das indicadas na bula. Na situação atual da pandemia de COVID-19, a substituição foi necessária devido ao momento de urgência iminente, diante ao grande número de pessoas infectadas e aos que faleceram. Visto isto, o trabalho, objetifica identificar o uso *off-label* da Ivermectina no tratamento da COVID-19, e a importância do farmacêutico no suporte a esse momento pandêmico, através de uma revisão bibliográfica, de cunho qualitativo, a busca foi realizada em banco de dados: SCIELO, SCHOLAR. O recorte temporal foi de 2010 a 2022. Desta forma, foi possível observar que as práticas de uso *off-label* de medicamentos mostram a necessidade de estratégias mais eficazes para a segurança dos pacientes, diante dessa situação, a atuação dos farmacêuticos é importante para promover o uso racional dos medicamentos, pois a sua utilização indiscriminada, é um grande problema de saúde pública e está se agravando através do uso excessivo de medicamentos e automedicação durante a pandemia de COVID-19. O perfil farmacocinético da ivermectina, mostrou-se desvantajoso dada a sua baixa concentração no plasma. Nesse sentido, o uso *off-label* da ivermectina no combate ao COVID-19 deve ser desencorajado, pois requer cuidadosa consideração/avaliação de risco-benefício, especialmente em pacientes graves.

Palavra-chave: “COVID-19”, “Uso off-label de medicamentos” e “Ivermectina”.

USO OFF LABEL DA IVERMECTINA DURANTE A PANDEMIA DA COVID 19

ERIC CÁSSIO DOS ANJOS BRITO¹

¹Discente do Curso de Farmácia da Faculdade Madre Thaís-FMT, Avenida Itabuna, Gabriela Center, 45650-000, Ilhéus-Bahia. e-mail: eric_ios@hotmail.com

ABSTRACT

Since the beginning of the pandemic, some existing drugs have been identified as therapeutic possibilities-19, and even the use outside the pandemic, an expression in English for “non-described use”, whose formulas are a prescription of a drug whose possibilities are different from those of indicated on the leaflet. In the situation of the COVID-19 pandemic, the replacement was necessary due to the current moment of urgency, given the large number of infected people and those who died. This, the work, aims to identify the off-label use of Ivermectin in the treatment of COVID-19, seen and the importance and pharmaceutical support in front of this pandemic moment, through a bibliographic review, of a qualitative nature, the search was carried out in database: SCIELO, SCHOLAR. The time frame was from 2010 to 2022. In this way, it was possible for medicines to observe that off-label use practices show the need for more effective strategies for patient safety. indiscriminate use, is a major public health problem and is worsening through the overuse of drugs and self-medication during the COVID-19 pandemic. The kinetic profile of ivermectin was shown to be disadvantageous given its low plasma concentration. In this sense, the off-label use of ivermectin in the fight against COVID-19 should be discouraged, as it requires careful consideration/risk-benefit assessment, especially in critically ill patients.

Keyword: “COVID-19”, “Off-label drug use” and “Ivermectin”.

1 INTRODUÇÃO

O novo coronavírus SARS-CoV-2 (doença do coronavírus 2019; anteriormente 2019-nCoV), epicentrado na província de Hubei, na República Popular da China, se espalhou para muitos outros países. Em 30 de janeiro de 2020, o Comitê de Emergência da OMS declarou uma emergência de saúde global com base nas crescentes taxas de notificação de casos e mortes em todo o mundo (HOPKINS,2020).

O termo “corona” deriva da organização estrutural de glicoproteínas ao redor do vírus, a qual lembra uma coroa (KHALIL,2020). O agente responsável pela Covid-19, a síndrome respiratória aguda grave (SARS), é um vírus que pertence à família *Coronaviridae*, denominado SARS-CoV-2, um vírus de ácido ribonucleico (RNA), cujo material genético é representado por uma única molécula de RNA positivo (RNA+) de fita simples positivos e envelopados que infectam humanos, mas também uma ampla variedade de animais (UZUNIAN, 2020).

Os sintomas da COVID-19 são diversos: tosse seca, cansaço e febre são os principais sintomas, mas em alguns indivíduos, podem apresentar diarreia, congestão nasal, conjuntivite, dor de cabeça, dor de garganta, erupção cutânea, perda de paladar ou olfato, com isso cerca de 80% das pessoas infectadas se recuperam sem hospitalização, uma em cada seis progride para dispneia e há necessidade de serem tratadas em hospitais (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2022).

Desde o início da pandemia, alguns medicamentos existentes foram identificados como possibilidades terapêuticas para a COVID-19 (PINTO, C., *et al*, 2021). No Brasil, esses medicamentos são usados, conhecidos como “tratamento precoce” ou “kit-covid” e estimulado pela disseminação das mídias sociais, prescrições e uso *off-label* desses medicamentos para tratamento e/ou prevenção. No entanto, além da falta de evidências científicas, esses medicamentos podem estar ligados a Reações Adversas a Medicamentos (RAM) que são graves e perigosos, ocasionando danos à saúde (MELO *et al.*, 2021).

Um medicamento *off-label*, expressão em inglês para “uso não descrito”, sendo uma prescrição do medicamento cujas indicações são diferentes das indicadas na bula, relacionadas à idade, dose, indicação ou via de administração para fins terapêuticos que não são autorizados pelas agências reguladoras nacionais (BONATTI; PANDOLFINI, 2011).

Essa prática era comum nos primeiros dias da pandemia, para o tratamento do COVID-19 porque é causado por um novo vírus no qual ainda estava sendo pesquisado cientificamente em relação aos danos causados aos indivíduos e quais os medicamentos eram favoráveis no tratamento da doença (NOBRE, 2013).

No isolamento social, os comportamentos das pessoas tendem a mudar, possivelmente praticando a autoadministração (decisão pessoal do sujeito a determinar as doses a serem administradas e alterná-las em intervalos com a possibilidade de sobredosagem ou insuficiência), mais a automedicação, que é o comportamento da autoadministração sem orientação profissional, ampliando um grande potencial para efeitos tóxicos (MOLENTO, 2020). Isso porque não há consulta clínicas, em um cenário em que a Internet se tornou um centro de informações de saúde e em uma farmácia, os medicamentos são vendidos em grandes quantidades sem receita médica.

Na situação atual da pandemia de COVID-19, a substituição foi necessária devido ao momento de urgência iminente, diante ao grande número de pessoas infectadas e aos que faleceram. E por não haver medicamentos cientificamente aprovados para este fim e, portanto, defendeu-se o uso *off-label*, sendo utilizado apenas como estratégia de reposicionamento de medicamentos (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020).

As estratégias de reposicionamentos dos medicamentos visam identificar novas indicações para medicamentos aprovados ou candidatos a medicamentos em estágios clínicos avançados, por meio de triagem fenotípica seguida por ensaios clínicos de fase 2 e 3 (PUSHPAKOM *et al.*, 2019). As vantagens são decorrentes ao menor tempo e o custo de desenvolvimentos de novos fármacos, como testes de segurança (pré-clínicos e clínicos) e protocolos de formulações e produção em larga escala.

Nesse sentido, muitos medicamentos estão sob investigação (remdesivir, ritonavir, lopinavir, cloroquina, hidroxicloroquina e o antiparasitário ivermectina e nitazoxanida). A ivermectina e nitazoxanida têm sido alvos em pesquisas clínicas para outras doenças, mas ainda sem resultados significativos, a única vantagem dessas drogas, é que há indícios que elas não têm efeitos colaterais graves, mas sem a supervisão médica, o seu uso deve ser ignorado, pois há uma grande parte da população que se automedicam e fazem uso indiscriminado de medicamentos, e

durante o período pandêmico essas taxas aumentaram (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020).

Visto isto, justifica-se a realização deste trabalho, que tem por objetivo demonstrar o uso *off- label* da Ivermectina no tratamento da COVID- 19, e a importância do farmacêutico nesse momento pandêmico, através de uma revisão bibliográfica, de cunho qualitativo, a fim de responder a problemática: Quais são os resultados que a literatura aponta sobre a ivermectina como medicamento *off- label* no tratamento do coronavírus?

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO

Foi desenvolvida uma revisão bibliográfica, método que oferece, como resultado, a situação atual acerca do conhecimento sobre o tema investigado. Para tanto, para conferir rigor metodológico, foi percorrido as seguintes etapas para a realização deste estudo: identificação de problema, com a definição da questão de pesquisa; estabelecimento de critérios para inclusão e/ou exclusão de estudos para a busca de literatura científica; definição das informações a serem extraídas dos estudos; avaliação dos estudos; interpretação dos resultados e apresentação da revisão/síntese do conhecimento (SOUSA; SILVA; CARVALHO, 2010).

2.2 LOCAL DA PESQUISA

A coleta foi realizada em banco de dados: SCIELO, SCHOLAR, em livros e bibliotecas virtuais.

2.3 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A busca em base de dados tem a necessidade de ser extensa e abrangente, analisando a procura em bases eletrônicas, busca manual em periódicos, as referências descritas nos estudos escolhidos. As especificações de amostragem necessitam comprometer a representatividade da amostra, tornando-se essenciais indicadores da confiabilidade e da fidedignidade dos resultados (SOUSA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Sendo assim, a busca em diversas bases de dados tem como finalidade ampliar o número de publicações e minimizar vieses, assim, foram utilizados artigos da língua portuguesa e seus correlatos na língua inglesa e foram norteados com os seguintes descritores para a seleção dos artigos: “Medicamento”; “Ivermectina” “Uso Indiscriminado” e seus similares em inglês “*Medication*”; “*Invermectin*” “*Indiscriminate Use*”. Tais descritores foram combinados com o operador booleano “AND” entre si, nos idiomas em português e inglês, com o objetivo de selecionar criteriosamente os estudos que abordassem a temática, dentro das bases de dados selecionadas.

2.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram selecionados artigos científicos indexados nas bases acima referidas. A busca e a seleção dos artigos foram realizadas por dois revisores de forma independente, no intuito de conferir maior rigor metodológico, sendo as discordâncias

solucionadas no devido instante da detecção, a fim de não comprometer o prosseguimento metodológico.

Os critérios de inclusão foram: artigos no período de 2010 a 2022, que apresentaram abordagem ao tema. Os critérios de exclusão foram: artigos pagos, artigos não associados ao tema e as duplicações de indexação de artigos foram excluídos.

2.5 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

A busca de dados seguiu os procedimentos de leitura de títulos, resumos e artigos completos, para identificar se os mesmos contemplavam a questão norteadora deste estudo. É fundamental certificar-se que a totalidade dos dados relevantes seja extraída, reduzir o risco de erros na transcrição e que a análise das informações seja precisa.

3 REFERENCIAL TEORICO

3.1 COVID 19

SARS-CoV-2 é de origem zoonótica, um novo tipo de beta-coronavírus, que acomete humanos e possui alta transmissibilidade, cujas evidências apontam sua origem no mercado atacadista de frutos do mar de Huanan, localizado em Wuhan China (HARISSON, 2020). Os primeiros relatos de caso datam de dezembro de 2019, em que os pacientes hospitalizados eram diagnosticados com “pneumonia de etiologia desconhecida” (LI et al, 2020). Entretanto, somente em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a doença e a nomeou como COVID-19 (GAO et al,2020).

Esse vírus é transmitido de um enfermo para outra pessoa por meio de toque do aperto de mãos contaminadas, saliva, espirro, tosse, catarro e objetos/superfícies contaminadas de uma pessoa doente (BRASIL,2020).

Uma vez contaminado, o SARS-CoV-2 liga-se ao receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2), conhecida por ser a principal porta de entrada do vírus e, em seguida, à transmembrana serina protease 2 (TMPRSS2), enzima responsável por endocitar o vírus e promover os meios de replicação, causando a COVID-19 e contribuindo para a sua transmissibilidade (KAUR et al,2020).

O receptor da ECA-2 está presente em diversos tecidos e órgãos do corpo, dentre os quais destacam-se os pulmões, brônquios, coração, rins, estômago e íleo. Possivelmente, a presença destes receptores em diversas estruturas seria uma das principais hipóteses que justificaria os efeitos sistêmicos tão rápidos e letais da COVID-19 (KAUR et al, 2020). Embora existam casos assintomáticos (cerca de 20%) (IZDA, 2020).

A sintomatologia de pacientes infectados por SARS-CoV-2 variam de sintomas brandos a insuficiência respiratória grave com insuficiência múltipla de órgãos. De acordo com a literatura, os pacientes podem ser classificados em assintomáticos, com sintomas brandos, moderados, grave e críticos:

Quadro 2: Classificação de pacientes com COVID-19.

ASSINTOMÁTICOS	Teste de ácido nucleico COVID positivo. Sem sintomas e sinais clínicos, imagem do tórax normal
BRANDOS	Sintomas de infecção aguda do trato respiratório superior (febre, fadiga, mialgia, tosse, dor de garganta, coriza, espirros, anosmia e agusia) ou sintomas digestivos (náusea, vômito, dor abdominal, diarreia)
MODERADOS	Pneumonia (febre frequente, tosse) sem hipoxemia óbvia, TC de tórax com lesões.
GRAVES	Pneumonia com hipoxemia (SpO2 <92%).
CRÍTICOS	SRAG. Pode apresentar choque, encefalopatia, lesão miocárdica, insuficiência cardíaca, disfunção da coagulação e lesão renal aguda.

Fonte: tradução livre de Yuki et al., 2020;TC: Tomografia Computadorizada; SRAG.

Contudo, cumpre destacar que os indivíduos infectados, ainda que assintomáticos, podem atuar como agentes transmissores, elevando, portanto, os índices de disseminação (GAO et al,2020).

O diagnóstico é feito por meio de parâmetros laboratoriais comumente observados em pacientes com COVID-19, como biologia molecular (RT-PCR), imunológico, ensaio imunoenzimático, imunocromatografia, imunoensaio por Eletroquimioluminescência e pesquisa de antígenos. Para identificar a gravidade dos quadros de COVID-19 destacam-se os achados radiográficos (radiografia de tórax ou tomografia computadorizada), pelos quais é possível visualizar o comprometimento pulmonar (IZDA, 2020).

O aspecto multifatorial da COVID-19 relaciona-se com alguns fatores de risco importantes, como a idade avançada, tabagismo, obesidade, doenças crônicas (ex.: diabetes mellitus e hipertensão) e sexo, sendo mais comum em homens (ZHOU et al, 2020; GARIBALDI et al, 2020).

Desde o aparecimento da COVID-19, a comunidade médica e científica vem buscando soluções terapêuticas e preventivas que sejam eficazes contra a COVID-19, minimizando a disseminação do vírus e, conseqüentemente, os índices de mortalidade (IZDA, JEFFRIES e SAWALHA, 2020).

Dentre aquelas não farmacológicas, relacionadas sobretudo à prevenção da transmissão viral, estão o isolamento social, a quarentena em casa, a lavagem de mãos e o uso de máscaras. Essas ações são enfaticamente recomendadas pelos órgãos sanitários (PERSON,2020).

Algumas vacinas já foram desenvolvidas e receberam autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para uso no Brasil: CoronaVac, vacina do Butantan produzida em parceria com a biofarmacêutica chinesa Sinovac, e os imunizantes das empresas AstraZeneca, Pfizer e Janssen (BUTANTAN, 2021). Quanto aos medicamentos existentes, nenhum deles se mostrou totalmente eficaz e, por esta razão, muitas abordagens estão sendo testadas na intenção de ampliar as possibilidades de êxito contra a COVID-19 (ALBULQUERQUE, 2021).

3.2 EPIDEMIOLOGIA DO COVID 19 NO BRASIL

Após o início do surto de COVID-19, no final de 2019, uma série de casos se espalhou de Wuhan para toda a província de Hubei, na China. O primeiro caso exportado foi para a Tailândia em 3 de janeiro de 2020. Em 6 de fevereiro de 2020, um total de 28.276 casos foi confirmado com 565 mortes, envolvendo, pelo menos, 25 países. A expansão do vírus por países do continente asiático, Europa, África, América e Oceania fez que a OMS declarasse pandemia global de COVID-19 em 11 de março de 2020 (PEREIRA,2020).

A epidemiologia da doença difere de acordo com o país, pois medidas de prevenção influenciam diretamente o número de casos e morte (SOUZA,2021).

O primeiro caso na América Latina foi registrado no Brasil, em 26 de fevereiro de 2020. Foi identificado um homem idoso residente em São Paulo/SP, que havia retornado de viagem à Lombardia, Itália. A doença se propagou rapidamente. Em menos de um mês após a confirmação do primeiro caso, já havia transmissão comunitária em algumas cidades (GARCIA, 2020).

Em 17 de março de 2020, ocorreu o primeiro óbito por COVID-19 no país. Era outro homem idoso residente em São Paulo/SP, que apresentava diabetes e hipertensão, sem histórico de viagem ao exterior. Em 20 de março de 2020, foi reconhecida a transmissão comunitária da COVID-19 em todo o território nacional (SOUZA,2021).

Em 22 de maio de 2020, o Brasil, tornou-se o segundo país mais afetado pela doença, ultrapassando a Rússia (PEREIRA,2020).

A mortalidade aumenta significativamente em pacientes adultos com idade ≥ 60 anos, com comorbidades preexistentes como patologias pulmonares,

obesidade, pressão alta, diabetes, câncer e insuficiência cardíaca ou renal (OLIVEIRA,2020).

Com o crescimento do número de casos da COVID-19 e a ocorrência de transmissão comunitária, estratégias de mitigação passaram a ser adotadas, buscando-se evitar a ocorrência de casos graves e óbitos pela doença. Tais estratégias incluem medidas de atenção hospitalar para os casos graves, além de medidas de isolamento para casos leves (PEREIRA,2020).

O Brasil é o segundo país com mais mortes por Covid-19 no mundo, apenas atrás dos EUA. O Brasil registrou até o momento 32. 940. 507 casos positivos da COVID-19 acumulados, 673.758 óbitos acumulados e 31. 257. 740 casos recuperados. Em outubro de 2021, após a imunização da população brasileira, a taxa de letalidade é de 2,8%. No país foram notificados 44.043 novos casos e 148 novos óbitos (DATASUS,2022).

O distanciamento social diminui a propagação do vírus, reduzindo o número de vítimas e desafogando os serviços de saúde. Os países que adotaram essa medida tiveram um declínio mais rápido. No Brasil, as autoridades de saúde de cada estado, municípios e distrito federal tomaram decisões sobre a adoção ou flexibilização do distanciamento, sendo responsáveis pelo monitoramento diário e reavaliação semanal (OMS,2020).

Outras medidas de proteção para reduzir a propagação da doença incluem a lavagem das mãos, uso de álcool gel a 70%, uso de máscaras, cobrir a boca com o antebraço quando tossir ou espirrar (OMS,2020).

3.3 AUTOMEDICAÇÃO E USO INDISCRIMINADO DE MEDICAMENTOS DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19

Uma “infodemia” é um termo associado ao compartilhamento excessivo de informações não homoganeamente precisas em resposta a emergências, como a atual pandemia, amplificada pelos diversos meios de transmissão, e múltiplos medo coletivo. Dentre suas consequências, é possível citar a dificuldade de categorização de fontes fidedignas, a ampliação de boatos e desinformações, a manipulação de informações de diversos interesses, o consumo em massa e rápido de *fake news*, tanto pela população, quanto por profissionais de saúde (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE,2021).

Por exemplo, pode-se lembrar a ampla divulgação de materiais relacionados às diferentes modalidades de tratamento da COVID-19 durante essa pandemia, embora não existam requisitos científicos mínimos de segurança e eficácia como resultado, é possível observar um estímulo coletivo ao uso irracional/irresponsável de medicamentos, seja com prescrições médicas e outras vezes com evidências de automedicação (MACHADO; MARCON, 2021).

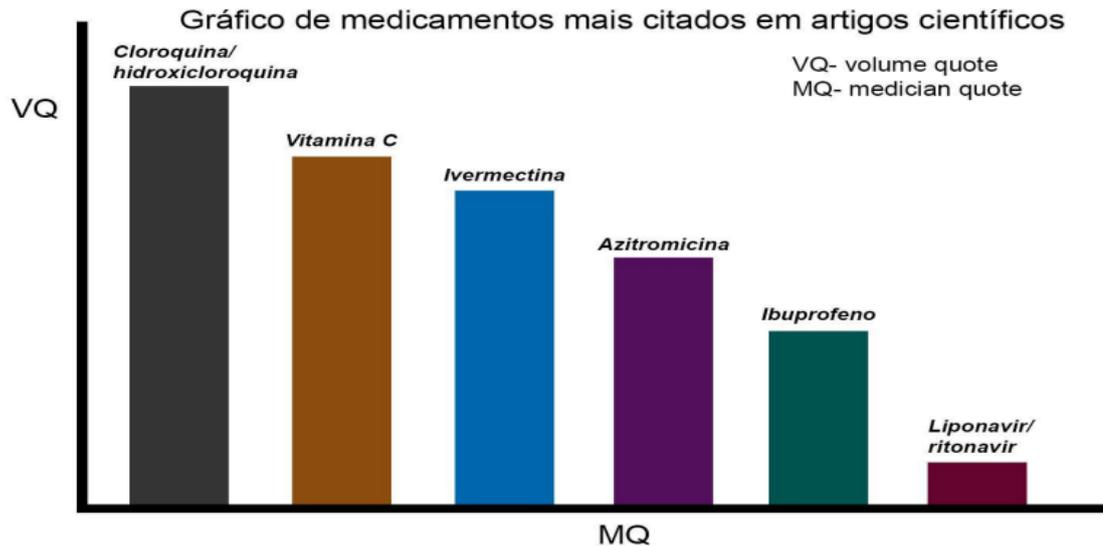
Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), a automedicação é a seleção e uso de medicamentos para tratar sintomas e doenças autorreferidas sem o aconselhamento do profissional de saúde qualificado para determinada função, compreendendo etapa do autocuidado (GALVÃO et al., 2017).

De acordo com Quispe-Cañari *et al.*, (2021) a automedicação é um fenômeno amplamente discutido na cultura médica, não se limitando ao Brasil, mas uma preocupação global, pois atinge muitos países. Quando administrados de forma incorreta ou diferente da orientada, o medicamento pode ter sua segurança comprometida, portanto sua eficiência, eficácia e efetividade devem ser analisadas (OLIVEIRA et al., 2016).

A automedicação é uma realidade atual e uma prática quase impossível de se evitar, visto que este ato está enraizado em todas as culturas, desde os primórdios, quando os homens utilizavam substâncias e plantas para alívio de sintomas e curas de patologias. Portanto, as pessoas precisam ser orientadas e receber informações técnicas sobre os danos e riscos, cessar o estímulo dessa conduta e procurarem profissionais especializados (SILVA et al., 2019).

Os padrões de consumo de medicamentos no Brasil chamaram a atenção durante a pandemia de COVID-19. No que cerne da questão está o que é conhecido como "tratamento precoce" ou "kit-covid": uma combinação de medicamentos sem evidências científicas sólidas, que inclui a hidroxicloroquina ou cloroquina, e está associada à azitromicina, ivermectina e nitazoxanida, além do zinco suplementos e vitaminas C e D. Quando o "tratamento precoce" e o "kit covid" foram anunciados e seu uso foi amplamente incentivado por profissionais médicos nas redes sociais (*WhatsApp, Facebook e Instagram*), autoridades públicas e páginas oficiais do setor de saúde, como o Ministério da Saúde e o Governo Federal (BATISTA, 2021).

Figura 1: Medicamentos mais citados em artigos científicos no período de julho de 2020 a fevereiro de 2021



Fonte: Silva, Jesus, Rodrigues (2021)

Este gráfico destaca os principais medicamentos citados em artigos científicos como os mais usados em destaque à pandemia, VQ (cotação de volume) vinculada ao número de citações do medicamento em artigos científicos e MQs (citações médicas) indicam quais medicamentos são citados, a contagem de execuções para o artigo selecionado. A hidroxicloroquina/cloroquina são as mais citados em artigos selecionados reportados sobre automedicação e antirretrovirais e frequentemente sinérgico com cloroquina/hidroxicloroquina em alguns artigos científicos (GOUDARZI *et al.*, 2020).

A demanda por vitaminas e suplementos também cresceu substancialmente. A vitamina C e o uso de multivitamínicos/suplementos podem ser muito perigosos porque tem a possibilidade de causar hipervitaminose. Alguns estudos descrevem a vitamina C causando reações adversas, tais como: náuseas, vômitos, dor de estômago e dor de cabeça, no entanto, as interações medicamentosas são desconhecidas (GOUDARZI *et al.*, 2020).

As principais razões para os consumidores se automedicarem na China durante a pandemia é de cunho preventivo visando a melhora dos sintomas, sejam eles positivos ou negativos. Quispe-Canãri *et al.*, (2021) corrobora que os analgésicos, antibióticos, antifúngicos e os oxidantes são os mais procurados, como paracetamol,

azitromicina, ibuprofeno, antirretrovirais, cloroquina e hidroxicloroquina, penicilina, dipironas, ivermectina e vitamina C.

Nesse contexto, fica claro que seria equivocado interpretar a automedicação como um problema de culpa exclusiva dos consumidores desses medicamentos, que foram impulsionados pela mídia e autoridades, são múltiplas as condições e muitos outros atores envolvidos na promoção da prática da automedicação. De qualquer forma, o resultado no Brasil foi uma avalanche de informações, medo e incerteza, levando a um bom sem precedentes no balcão das farmácias, aumento maciço das vendas de ivermectina, o que acarretou o aumento significativo das vendas, passando de 44 milhões de reais em 2019 para 409 milhões de reais em 2020, um aumento de 829% (SCARAMUZZO, 2021).

A farmacêutica norte-americana Merck Sharp & Dohme, responsável pelo desenvolvimento da ivermectina após o aumento nas vendas, observou que os dados disponíveis até o momento não suportam a segurança e eficácia do medicamento contra o COVID-19. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e a Rede CoVida (do Centro de Integração de Dados e Conhecimentos em Saúde – Cidacs/Fiocruz) emitiram nota técnica alertando sobre o uso indevido da ivermectina no tratamento da COVID-19 (REIS, 2021).

Figura 2: “Kit COVID”



Fonte: Portal do UOL notícias (2022)

É importante relatar que, até o momento, nenhum dos principais medicamentos que constituem o “tratamento precoce” possui qualquer evidência científica de eficácia clínica, e sua segurança no tratamento ou prevenção da COVID-19, assim permanece questionável o seu uso. A atualização mais recente sobre possíveis tratamentos para

a COVID-19 com base em uma revisão sistemática rápida, publicada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) em 19 de fevereiro de 2021, não encontrou evidências de que azitromicina, hidroxicloroquina e cloroquina reduzam mortalidade, ventilação mecânica ou abordar o tempo dos sintomas, somente as vacinas que estão sendo desenvolvidas podem minimizar o risco de óbitos, e prevenir casos graves da doença (ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DA SAÚDE, 2021).

Embora a ivermectina tenha demonstrado eficácia antiviral apenas em testes *in vitro*, mostra uma atividade inibitória no sítio de ligação viral e, portanto, é usado indiscriminadamente associada à resistência a muitos microrganismos, principalmente bactérias e parasitas, uma fração da concentração de ivermectina tem potencial neurotóxico e possui atividade hepatotóxica por induzir necrose hepática, ocasionalmente em pacientes que receberam cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina. De acordo com o site oficial do governo dos EUA NIH (*National Institutes of Health*) relataram ineficácia e toxicidade com sinergia em alguns casos dessas drogas. Os principais problemas são: hipoglicemia, miopatia, rabdomiólise, mioglobínúria, bloqueio cardíaco ou atraso QT e neurotoxicidade, que não são aprovados para infecções virais (TELBISZ *et al.*, 2020).

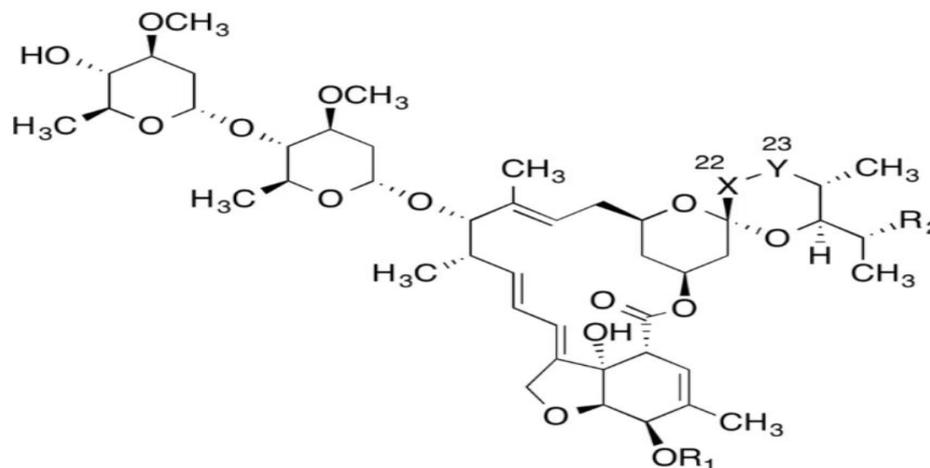
3.4 O USO OFF- LABEL DA IVERMECTINA NA COVID-19

Quando o tratamento utilizado para efetivamente curar ou controlar a doença é de forma confiável e segura, o uso eficaz do *off-label* do medicamento permanece geralmente dividido, a desqualificação é um desafio para médicos, pacientes e sociedade até que oficialmente seja incluso no folheto informativo. Há muita controvérsia sobre o uso da terapia com ivermectina na COVID-19, mas não há nenhuma pesquisa científica conclusiva para verificar a eficácia, nem existe um consenso médico (Informes Técnicos Institucionais, 2012).

A ivermectina é um medicamento antiparasitário, embora esteja diminuindo a replicação viral em testes *in vitro*, ainda não foi aprovada para uso contra o COVID. Visto que, nenhum das prescrições e seus preços baixos favoreceram o aumento do consumo durante a pandemia, ajudando a automedicação. Embora a ivermectina tenha uma boa margem de segurança, não é razoável usar, sem acompanhamento, além do risco, pode ser potencializado por interações medicamentosas

neurotoxicidade e hepatotoxicidade (MOLENTO, M. B., 2020; SILVA, A. F., *et al*, 2021).

Figura 3: A estrutura molecular sofreu alteração química para produzir ivermectina



Fonte: The Journal of Antibiotics (2020)

Durante décadas, a ivermectina, foi apenas um medicamento antiparasitário desenvolvido pela Merck, uma droga poderosa para o tratamento de parasitas. Outras doenças são tratadas com o medicamento acima, enquanto os veterinários dão aos cães uma fórmula diferente para prevenir a dirofilariose, porque possui uma ampla gama de atividades, alta eficiência e uma grande margem de segurança. A ivermectina também pode inativar o vírus, assim como em doenças autoimunes, como lúpus eritematoso, artrite reumatoide, mas os cientistas ainda não encontraram evidências de que ele pode tratar doenças virais nos estudos em animais ou humanos (CALY, *et. al.*, 2020).

Atualmente, a ivermectina foi aprovada para uso na Austrália e em outros países, Holanda, França, Japão e Reino Unido são usados para tratar oncocercose, filariose linfática, esferoidose e/ou escabiose e pediculose em humanos (CALY, *et. al.*, 2020). Os "kits Covid" contêm medicamentos como a ivermectina, constituindo tratamento precoce para a doença COVID-19 e o coquetel recomendado pelo governo dos EUA.

A falta de tratamento definitivo para o COVID-19 leva a vários comportamentos clínicos e, como resultado, um aumento significativo na venda de medicamentos. A automedicação é um grande risco para a saúde das pessoas. Práticas de uso por conta própria de medicamentos, mostram necessidade de estratégias mais eficazes

para a segurança do paciente, diante dessa situação, a atuação dos farmacêuticos é importante para promover o uso racional de medicamentos (BRASIL, 2021).

Um estudo de CALY, *et al.* (2020), realizado pela *Biomedicine Discovery Monash University Research Institute (BDI), Melbourne, Austrália Peter Doherty of Infection and Immunity (Doherty Institute)*, e publicado na Revista Estudos antivirais mostraram que a ivermectina tem atividade antiviral *In vitro*, contra SARS-CoV-2. Outro artigo, uma pré-impressão de um estudo publicado no MedRxiv, afirma que há redução da mortalidade durante o tratamento com ivermectina e Infecções confirmadas por SARS-Cov-2, especialmente em pacientes com infecção por SARS-Cov-2 utilizando o suporte ventilatório (BRITO, *et. al.* 2020).

Em um estudo recente publicado pela Revista *Science A American Medical Association (JAMA)* avaliou a ivermectina para melhorar os sintomas em pacientes com COVID-19, quando usada durante os primeiros dias de gravidez com mulheres infectadas, o resultado é que a droga não faz diferença quando é usada cedo, ou seja, nos primeiros dias da doença. O ensaio clínico na Colômbia com 476 pacientes, dos quais metade do grupo amostral recebeu placebo, e o restante dos pacientes o medicamento, obteve como resultado que 79% dos pacientes que receberam placebo foram curados, 82% dos pacientes em uso de ivermectina foram curados após o 21º dia de infecção (LOPEZ, *et. al.*, 2021).

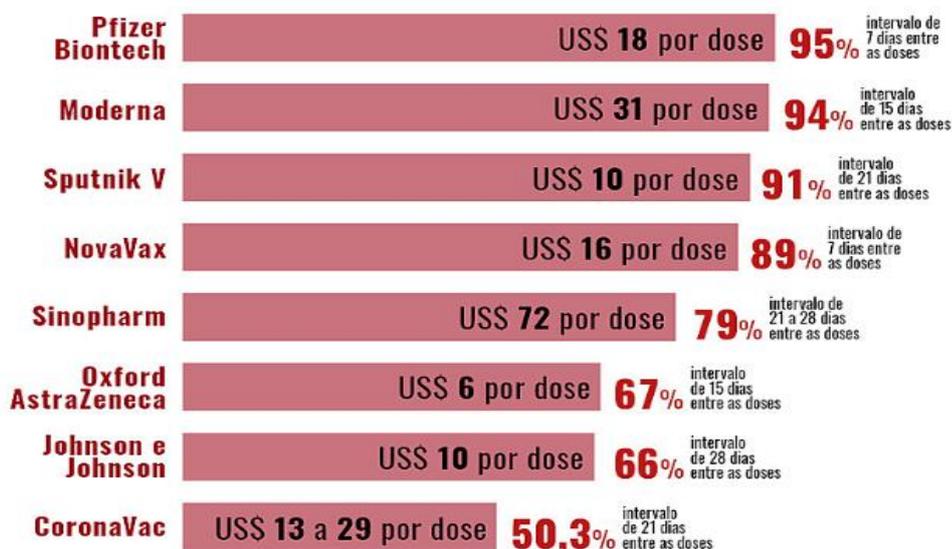
Portanto, dentre os trabalhos analisados, nesta revisão de literatura, a ivermectina e outras atividades *in vitro* foram citadas, mas não há ensaio clínico robusto, randomizado e duplo-cego que comprovem sua eficácia no tratamento precoce. Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), o uso dessas medicações de maneira indiscriminadas pode levar à vários prejuízos para à saúde (ARAUJO, 2021).

Falta de alternativas terapêuticas eficazes para tratar COVID-19, colaborou para o uso da ivermectina de forma indiscriminada na pandemia causada pelo SarsCoV-2, especialmente no início da doença. Vários medicamentos foram reposicionados para uso *off-label* em meio à pandemia causada pelo novo coronavírus em todos os níveis de atenção à saúde, mesmo sem evidência clínica, com base em prescrição médica ou autoadministração, porém com o uso dessas medicações não houve redução dos casos graves da COVID -19 (ALENCAR, 2022).

Com a liberação emergencial do uso das vacinas, foi observado uma redução drástica de mortalidade e casos graves ocasionados pela doença (alívio dos sintomas

ou necessidade de hospitalização, redução do uso de respiradores, piora da doença ou morte) (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS), 2021).

Figura 4: Eficácia das vacinas



Fonte: OMS (2021)

A eficácia das vacinas foi provada, em diversos países, com diferentes amostragens. A comparação linear da sua eficácia deve ser levada em consideração, podendo assim variar de acordo com o local e o tipo de vírus (OMS, 2021).

Para dispensação e autoavaliação pelo farmacêutico, poderá prescrever e decidir tecnicamente se aquele tipo de medicamento é dispensado ou não *off-label* para COVID-19. Este é um direito do farmacêutico e está protegido pelo conselho Farmácia Federal - CFF (Carta Aberta aos Farmacêuticos e Sociedade), negar a dispensação de medicamentos prescritos que são inconsistentes com os regulamentos atuais, medicamentos prescritos sem fundamentação científica para prescrição baseada em evidências ou mesmo *off-label*, onde os profissionais identificam os riscos que os pacientes podem enfrentar. Assim, a assistência a medicamentos, fazem parte integrante e importante do sistema de saúde brasileiro e é responsável por fazer a população tem acesso a medicamentos, prestando atenção aos princípios de segurança e eficácia, e sempre fazendo do uso justo de diretrizes para suas atividades.

Destaca-se ainda, com grande importância a responsabilidade técnica, científica, sanitária e social do farmacêutico como profissional de saúde, que dispõe de autonomia e autoridade técnica no seu ofício, em se opor à prática da automedicação, orientando/informando sobre o uso racional dos agentes terapêuticos sob sua responsabilidade dispensados, para contribuir com a saúde pública e melhorar a qualidade de vida da comunidade onde atua, em especial neste tempo pandêmico (ARAÚJO, 2021).

Nesse sentido, o uso off-label da ivermectina na COVID-19 deve ser desencorajado, pois requer cuidadosa consideração/avaliação em relação aos riscos-benefício, especialmente em pacientes graves. O uso racional de drogas baseia-se no princípio de que a população obtenha somente substâncias comprovadamente seguras e eficazes. Portanto, somente medicamentos com base em fortes evidências científicas, isto é, apoiado por regulamentos de saúde, o que ainda não é o caso da ivermectina.

3.5 A IMPORTÂNCIA DA ATUAÇÃO DO FARMACÊUTICO NA AUTOMEDICAÇÃO

Segundo Onchonga et al. (2020) a prevalência global de automedicação aumentou de (36,2%) antes da pandemia para (60,4%) durante a pandemia.

Devido à falta de fármacos que atuem como profilático, ou que auxiliem de maneira direta ao tratamento da COVID 19, tem-se observado uma intensificação comportamental da população em se automedicar, acreditando que assim estarão mais seguras (OMS,2020).

A automedicação tem sido de grande preocupação aos serviços de saúde, pois as falhas na dispensação, o uso de medicamentos por conta própria pode levar a tratamentos que são ineficazes e nada seguros (Oliveira, et al., 2021).

Segundo Souza et al. (2021), o uso indevido de medicamento, sem a prescrição de profissionais habilitados, pode causar agravamento de doenças, intoxicação, surgimento de reações adversas e resistência a medicamentos, desestabilizando o pleno funcionamento do organismo.

Ainda sobre o assunto, Souza et al. (2021) afirma que devida à falta de acessibilidade aos serviços médicos, as farmácias comerciais, se destacam como o principal meio para a prática da automedicação entre a população, facilitada pelo acesso rápido ao medicamento nas farmácias.

Um estudo realizado no Brasil constatou que apesar de já existirem normas para combate à compra sem receita, uma grande parte dos usuários, estão esclarecidos sobre a ilegalidade da compra de certos fármacos sem prescrição médica. A prática de ingestão de fármacos sem a prescrição médica, o aconselhamento e o acompanhamento de um profissional de saúde gabarita dose configura como automedicação (Santos, et al., 2018).

O farmacêutico tem papel fundamental na etapa de orientação da população para o uso correto de medicamentos. São responsáveis pela orientação e dispensação segura. O trabalho da atenção farmacêutica junto a população no momento da dispensação do medicamento é de grande relevância, pois é nesse momento em que o paciente vai receber as orientações sobre como usar o medicamento, a dose correta, o tempo de tratamento, riscos ou benefícios, ou dependendo do caso sendo orientados a procurar uma unidade de saúde (SOTERIO, 2016).

Outro fator importante para minimizar a automedicação seria promover educação para saúde, com a finalidade de informar a população sobre os riscos de se automedicar e propiciar uma maior conscientização sobre o uso correto de medicamentos. Essas iniciativas são extremamente importantes, visto que o aumento dos riscos de intoxicação por automedicação, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, resulta em um grave problema de Saúde Pública (CHEHUENNETO et al., 2016).

4 DISCUSSÕES

De modo geral, os artigos selecionados e analisados evidenciaram que estudos in vitro são comumente realizados nos estágios iniciais do desenvolvimento de medicamentos. Mas nem sempre estudos que são promissores in vitro são eficazes nas fases seguintes, tal como ocorreu em estudos realizados anteriormente com a ivermectina, que haviam apresentado um resultado eficaz na inibição de outros vírus, como o da dengue, HIV, Influenza e Zika vírus. Contudo, nos estudos seguintes, que envolveram testes com animais e humanos, os resultados não foram satisfatórios.

Ao identificar os estudos, evidenciou-se que não houve divergência nos resultados, ambos se complementam entre si, como demonstrado no quadro 1 abaixo.

Quadro 1: Artigos levantados nas bases de dados a serem utilizados na revisão.

AUTOR/ANO	OBJETIVO	MÉTODO	RESULTADOS
ARAUJO (2021)	Abordar o uso <i>off-label</i> da Ivermectina no tratamento da COVID-19 através de uma breve revisão de literatura	Trata-se de um estudo com breve revisão bibliográfica. Através da análise dos dados, tenta-se explicar e discutir o relevante tema pesquisado.	Depois da seleção realizada, observou-se que a maioria desses estudos apenas avaliaram evidências sobre a existência de alguma relação do uso da Ivermectina no combate a COVID-19, levando em consideração ensaios <i>in vitro</i> ou em cultura de células.
BRITO (2020)	Identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da ivermectina para Covid-19.	Revisão sistemática rápida (<i>rapid review methodology</i>).	O alto risco de viés contribui para que a certeza na evidência seja muito baixa. Também foi identificado um estudo <i>in vitro</i> , apesar dos resultados positivos do estudo, não é possível avaliar se a eficácia se repetirá no uso em humanos.
PERSON (2021)	Avaliar as evidências na literatura relativas ao uso de ivermectina para prevenção e tratamento de casos de COVID-19.	Procedeu-se à busca nas bases eletrônicas de dados	A maioria dos estudos disponíveis na literatura respalda-se em respostas terapêuticas <i>in vitro</i> . A questão não pode ser respondida com os estudos atuais, sendo recomendada a realização de ensaios clínicos de qualidade.

FONTE: Elaboração própria

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No início da pandemia, antes da chegada das vacinas, e até mesmo hoje por pessoas resistentes ao método, fez com que a falta de um tratamento definitivo para a COVID-19 causasse diversos problemas no comportamento clínico e, como resultado, um aumento significativo na venda de medicamentos *off-label* e o aumento da automedicação, o que é um grande risco para a saúde das pessoas.

A ivermectina é um medicamento antiparasitário com ação antiviral e anti-inflamatório, usado por muitos anos na medicina tropical. Obviamente, então, a pesquisa não sustenta o uso deste medicamento no combate ao SARS-Cov-2, pois não há ensaios clínicos confiáveis com um sólido nível de evidência. Além disso, o perfil farmacocinético mostrou-se desvantajoso dada a sua baixa concentração no plasma. Nesse sentido, o uso *off-label* da ivermectina na COVID-19 deve ser desencorajado, pois requer cuidadosa consideração/avaliação de risco-benefício, especialmente pacientes graves.

As práticas de uso *off-label* de medicamentos mostram a necessidade de estratégias mais eficazes para a segurança dos pacientes, diante dessa situação, a atuação dos farmacêuticos é importante para promover o uso racional dos medicamentos, pois a sua utilização indiscriminada, é um grande problema de saúde pública e está se agravando através do uso excessivo de medicamentos e automedicação durante a pandemia de COVID-19.

Os medicamentos podem causar efeitos colaterais e reações adversas, além da exposição ao risco à saúde e torná-las mais graves, por isso, este estudo mostrou quais os impactos do uso irracional e sem orientação médica e a importância do acompanhamento farmacêutico ao combate a pandemia de COVID-19, ensinando como fazer o correto uso dos medicamentos, levando em consideração a dosagem, horários e interações medicamentosas. Embora a automedicação responsável possa teoricamente ser benéfica em situações como uma pandemia, dando aos pacientes um senso de responsabilidade e confiança para gerenciar sua própria saúde, essa prática é inadequada e baseada em fontes de informação não confiáveis pode levar a sérios riscos e consequências à saúde.

Os farmacêuticos por seu conhecimento sanitário e social, além da aproximação humanizada que possui na comunidade em que trabalha, é o profissional mais visível em seu trabalho, onde sua rotina baseia-se na conscientização do uso seguro dos medicamentos e práticas de higiene. Sem dúvida, sua missão continua exaustiva, especialmente com o ressurgimento do COVID-19, devido à importância de servir as pessoas, procurando alternativas para aliviar os sintomas e/ou tirar dúvidas sobre a doença causada pelo novo coronavírus.

REFERÊNCIAS

ALBURQUEQUE, A.B.B. **VITAMINA D EM PACIENTES COM COVID-19: ATUAIS PERSPECTIVAS**, 2021.

ALENCAR, C. **Saúde reprova diretrizes de comissão do SUS contra uso do kit covid**. UOL, São Paulo, 2022. Disponível em: <https://noticias.uol.com.br/saude/ultimas-noticias/redacao/2022/01/21/saude-protocolo-kit-covid-conitec.htm>. Acesso em: 07 de abril 2022.

ARAÚJO, A. P. F. de. **Uso off-label da ivermectina na COVID-19**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia) - Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2021.

BATISTA, E. **Grupo de médicos defende tratamento sem eficácia comprovada contra Covid-19 em jornais**. Folha de S. Paulo 2021; 23 fev. <https://www1.folha.uol.com.br/equilibrioesaude/2021/02/grupo-de-medicos-defende-tratamento-precoce-sem-eficacia-contra-covid-19-em-jornais.shtml>
BRASIL. Ministério da Saúde. **Coronavírus e novo coronavírus: o que é, causas, sintomas, tratamento e prevenção**. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.

BONATI, M., PANDOLFINI, C. **Off-label drug use in children should be rational**. ArchDis Child, 2011; 96(9): 870-1. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300293>. Acesso em: 06 de abril 2022.

BRASIL, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde- **DATASUS**. Disponível em <http://www.datasus.gov.br> [Acessado em 3 de abril de 2022] .

BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19**. Disponível em: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/pfkhhb>. Acesso em: 09 de fevereiro de 2021.

BRITO, G.V, MARRA, L.P, MEDEIROS, F.C, MATUOKA, J.Y, PARREIRA, P.C.L., RIERA, R., BAGATTINI, AM., PACHITO, D.V, COLPANI, V., STEIN, C., FALAVIGNA, M., OLIVEIRA, JR. H.A. **Eficácia da Ivermectina para o Tratamento da Covid-19**. Revisão sistemática rápida, 2020. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/07/ivermectina-para-o-tratamento-de-pacientes-comcovid-19-revisao-sistemica-rapida2/>. Acesso em: 10 de abril de 2022.

CALY, L., DRUCE, J. D., CATTON, M. G., JANS, D. A., WAGSTAFF, K.M. **The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro**. Antiviral Res, 2020.

CHEHUEN NETO, José Antônio et al. **Automedicação entre Estudantes da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora**. HUrevista, Juiz de Fora, v.32, n.3, p.59-64, 2016.

FERREIRA, L. L. G.; ANDRICOPULO, A. D. **Medicamentos e tratamentos para a COVID-19. Impactos da Pandemia**. Revistas.usp.br, p.100, 2020.

GALVÃO. T. F; FARIA. D. P.H; CORDEIRO. A. K. R; ARAUJO. P. C; SILVA. T. M. G. **Prevalência e Fatores Associados à Automedicação em Adultos no Distrito Federal: Estudo Transversal de Base Populacional**. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 26, n.2, p. 319-330, 2017.

GAO, Zhiru et al. **A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19.** *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* , v. 54, n. 1, pág. 12-16, 2021.

GARCIA LP. **Uso de máscara facial para limitar a transmissão da COVID-19.** *Epidemiol Serv Saúde.* No prelo. 2020.

GOUDARZI, Sogand et al. **Effect of Vitamins and Dietary Supplements on Cardiovascular Health.** *Critical pathways in cardiology*, v. 19, n. 3, p. 153-159, 2020. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/hpc/2020/00000019/00000003/art0009> Acesso em: 06 de abril 2022.

HARRISON, A. G., LIN, T., & WANG, P. **Transmission mechanisms and pathogenesis of SARS-CoV-2.** *Trends in immunology*, 2020.

HOPKINS, J. **Coronavírus 2019-nCoV, Casos Globais de Coronavírus 2020.** Interactive Map - ArcGIS Online, 2020. Disponível em: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Acesso em: 06 de abril 2022.

INFORMES TÉCNICOS INSTITUCIONAIS. **Uso off label: erro ou necessidade?** *Rev. Saúde Pública* 46 (2), 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102012000200026>. Acesso em 10 de abril de 2022.

INSTITUTO BUTANTAN. **Quais são as diferenças entre as vacinas contra Covid-19 que estão sendo aplicadas no Brasil?**, São Paulo, 2021.

IZDA, Vladislav; JEFFRIES, Matlock A.; SAWALHA, Amr H. **COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates.** *Clinical Immunology*, p. 108634, 2020.

KAUR, Supreet et al. **The impending storm: blood and cytokines in COVID-19.** *Blood reviews*, p. 100743, 2020.

KHALIL, O. A. K., & KHALIL, S. S. **SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição.** *Revista De Medicina*, 2020. 99(5), 473-479. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i5p473-479>. Acesso em: 17 de junho 2022.

LI, Qun et al. **Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia.** *New England journal of medicine*, 2020.

LÓPEZ-MEDINA, E., LÓPEZ, P., HURTADO, I. C. et al. **Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19.** A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 325(14):1426-1435, 2021.

Machado, L. Z, Marcon, C.E.M. **Carta às Editoras sobre o artigo de Melo**, et. al. *Cad. Saúde Pública*, p. 37, 2021;

MELO JR, et al. **Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19.** Cadernos de Saúde Pública, p.37, 2021;

MOLENTO, M.B. **COVID-19 e a corrida para a automedicação e auto dosagem com ivermectina: uma palavra de alerta.** Revista One Health, 2020.

NOBRE, P. F. S. **Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos.** Ciência & Saúde Coletiva, SciELO Brasil, 2013.

OLIVEIRA, J.V.L; COSTA,F.B; PORFÍRIO, V.N; SILVA, M.M.M; CUNHA, A.B.O.C; SILVA, N.C; NASCIMENTO, V.J.O.A, FRANÇA, A.M.M, MELO, M.L.R.S, SILVA, R.F.C, COSTA, M.D.T, FILHO, L.S.S. **A automedicação no período de pandemia de COVID-19: Revisão integrativa.** Research, Society and Development, 2021.

OLIVEIRA, M. G.; AMORIM, W. W.; OLIVEIRA, C. R. B.; COQUEIRO, H. L.; GUSMÃO, L. C.; PASSOS, L. C. Brazilian consensus of potentially inappropriate medication for elderly people. **Geriatrics, Gerontology and Aging**, v. 10, n. 4, p. 168-81, 2016.

ONCHONGA D. et. al. **Assessing the prevalence of self-medication among healthcare workers before and during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in Kenya.** Saudi Pharm J, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, OMS. **ASPECTOS GERAIS DA PANDEMIA.** GENEBRA: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, OMS. **Avaliação de efetividade das vacinas contra a COVID-19.** Orientação Provisória, 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/documentos/avaliacao-efetividade-das-vacinas-contracovid-19-orientacao-provisoria-17-marco-2021>. Acesso em: 10 de abril de 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE ,OMS. **Folha informativa-COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus).** 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Entenda a infodemia e a desinformação na luta contra a COVID-19.** Opções terapêuticas: resumo das evidências, 2022. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52054/Factsheet-Infodemic_por.pdf. Acesso em: 06 de abril 2022.

PEREIRA, M.D; PEREIRA, M.D; COSTA, C.F.T; SANTOS, C.K.A; DANTAS, E.H. **Aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos da COVID-19,** J. Health Biol Sci. 2020.

PERSON OC, Puga MES, Atallah AN, Amaral JLG. **Intervenção com ivermectina para COVID-19 (SARS-Cov 2): sinopse baseada em evidências,**

2020.

PINTO, C. D., COSTA, N. R., C., O. **Quem acessa o Programa Farmácia Popular do Brasil? Aspectos do fornecimento público de medicamentos.** Revista Ciênc Saúde Colet, p. 16:2963-73, 2021.

PUSHPAKOM, S. et al. **Drug repurposing: progress, challenges and recommendations.** Nat. Rev. Drug Discov., v.18, n.1, p.41-58, 2019.

QUISPE-CAÑARI JF, Fidel-Rosales E, Manrique D, Mascaró-Zan J, Huamán-Castillón KM, Chamorro-Espinoza SE, et al. **Self-medication practices during the COVID-19 pandemic among the adult population in Peru: a cross-sectional survey.** Saudi Pharm J. p. 29:1-11. 2021;

QUISPE-CAÑARI, Jean Franco et al. **Práticas de automedicação durante a pandemia de COVID-19 entre a população adulta no Peru: um estudo transversal.** Saudi Pharmaceutical Journal, v. 29, n. 1, pág. 1-11, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016420302760>. Acesso em: 06 de abril 2022.

REIS, F. **Merck e Dohme dizem que não há eficácia da Ivermectina contra COVID-19.** Pfarma.com.br 2021; Disponível em: <https://pfarma.com.br/coronavirus/6213-merck-msd-ivermectina-covid19.html>. Acesso em: 10 de abril de 2022.

SANTOS, M. F. F, PEREIRA, V. C. R, GUIMARÃES, P. R & LÚCIO N. M. P. **Analysis of antimicrobial consumption in a community pharmacy.** Research, Society and Development, 2018.

SCARAMUZZO, M. **Venda de remédios do 'kit covid' movimentou R\$ 500 mil em 2020.** Revista Globo, Valor Econômico, 2021; Disponível em: <https://valor.globo.com/empresas/noticia/2021/02/05/venda-de-remedios-do-kit-covid-movimentou-r-500-mi-em-2020.ghtml>. Acesso em 10 de abril de 2022.

SILVA, A.; JESUS, J.; RODRIGUES, J. **AUTOMEDICAÇÃO NA PANDEMIA DO NOVO CORONAVÍRUS.** Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação. São Paulo, v.7.n.4. Abr. 2021. Disponível em: <https://www.doi.org/10.51891/rease.v7i4.1038>. Acesso em: 06 de abril 2022.

SILVA, I. D.; BEZERRA, I. N. M.; PIMENTA, I. D. S. F.; SILVA, G.; WANDERLEY, V. B.; NUNES, V. M. A.; SOUZA, D. L. B.; PIUVEZAM, G. **Acesso e aplicações da automedicação em idosos na atenção primária a saúde.** Journal Health NPEPS, v. 4, n. 2, p. 132-150, 2019.

SOTERIO, K.A, SANTOS, M.A. **A AUTOMEDICAÇÃO NO BRASIL E A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NA ORIENTAÇÃO DO USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS DE VENDA LIVRE: UMA REVISÃO.** Faculdade de Farmácia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2016.

SOUSA, M, SILVA, M, CARVALHO, R. **O que é e como fazer**. Revisão integrativa: Einstein, p.102-6. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 05 de abril 2022.

SOUZA, A. S. R. ; AMORIM, M. M. R.; MELO, A. S. de O. et. al. **Aspectos gerais da pandemia de COVID-19**. Rev. Bras. Saude Mater. Fev 2021.

TELBISZ, A. et al. **Interactions of anti-COVID-19 drug candidates with ultispecific ABC and OATP drug transporters**. BioRxiv, 2020. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.21.392555v1.full>. Acesso em: 06 de abril de 2022.

SOUZA, M. N.C. et. al., **Ocorrência de Automedicação na população brasileira como estratégia preventiva para SARS-CoV-2**. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, 2021.

UZUNIAN, A. **Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200053>. Acesso em: 18 de junho 2022.

ZHOU, Fei et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study**. The Lancet, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.