

O reflexo da pandemia da COVID-19 na comercialização de medicamentos: um estudo de caso em uma farmácia no município de Cedro-Ceará

The Impact of the COVID-19 Pandemic on Medication Sales: A Case Study in a Pharmacy in Cedro, Ceará

Márcio Leite Viana¹

Fernando Magno Bitu Magalhães²

Thalita Sévia Soares de Almeida Magalhães³

Samuel Ilo Fernandes de Amorim⁴

Emanuela Luiza Sousa de Carvalho⁵

ESTUDO DE CASO

Recebido: 21-01-2024

Aprovado: 22-02-2024

PALAVRAS-CHAVE:

SARS-CoV-2;

Tratamento farmacológico;

Off label.

KEYWORDS:

SARS-CoV-2;

Pharmacological Treatment;

Off label.

Resumo: A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa causada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-Cov-2), que surgiu na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China. Avançando rapidamente pelo mundo, em março de 2020 foi declarada a transmissão comunitária em todo o território brasileiro, gerando preocupações para as autoridades sanitárias, diante da possibilidade de um colapso dos sistemas de saúde devido à ausência de tratamento eficaz. Este estudo de caso teve como objetivo analisar os reflexos da pandemia na comercialização de medicamentos, com foco nos fármacos ivermectina, azitromicina e dexametasona, em uma farmácia no município de Cedro-CE. A metodologia incluiu a análise documental e o levantamento de dados históricos das vendas na farmácia entre março de 2019 e fevereiro de 2022, associando os dados obtidos ao contexto pandêmico e às discussões terapêuticas em torno dos medicamentos estudados. Os resultados evidenciaram um aumento significativo na demanda por esses fármacos durante o período pandêmico: azitromicina (63,88%), ivermectina (115%) e dexametasona (144%), apesar da ausência de evidências científicas que comprovassem sua eficácia contra o vírus. O estudo também destacou o papel essencial do farmacêutico no enfrentamento da pandemia, especialmente na orientação sobre o uso racional de medicamentos. Durante a pandemia, houve um aumento na comercialização de medicamentos, influenciado pela falta de informações. Faltam estudos que confirmem a eficácia terapêutica de ivermectina, azitromicina e dexametasona para COVID-19, sendo necessários mais dados. O farmacêutico é crucial na conscientização sobre o uso racional de medicamentos.

Abstract: COVID-19 is an infectious disease caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2), which first emerged in Wuhan, Hubei Province, in the People's Republic of China. Spreading rapidly across the globe, community transmission was declared throughout Brazil in March 2020, raising concerns among health authorities about the potential collapse of healthcare systems due to the lack of effective treatment. This case study aimed to analyze the pandemic's impact on drug sales, focusing on the medications ivermectin, azithromycin, and dexamethasone in a pharmacy in Cedro, Ceará. The methodology included document analysis and the collection of historical sales data from the pharmacy between March 2019 and February 2022, correlating the findings with the pandemic context and therapeutic discussions surrounding the studied drugs. Results showed a significant increase in demand for these medications during the pandemic period: azithromycin (63.88%), ivermectin (115%), and dexamethasone (144%), despite the lack of scientific evidence proving their efficacy against the virus. The study also highlighted the essential role of pharmacists during the pandemic, especially in guiding the rational use of medications. During the pandemic, drug commercialization increased, influenced by a lack of information. There is insufficient evidence to confirm the therapeutic efficacy of ivermectin, azithromycin, and dexamethasone for COVID-19, necessitating further studies. Pharmacists are crucial in raising awareness about the rational use of medications.



¹Bacharelado em Farmácia. Faculdades Integradas do Ceará, Iguatu, Ceará, Brasil. comercialviana@hotmail.com.

²Mestre em Sistemas Agroindustriais. Universidade Federal de Campina Grande, Pombal, Paraíba, Brasil. fernandobitu@gmail.com.

³Doutorado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil. thalitasevia22@gmail.com.

⁴Mestrado em saúde da família. Faculdades Integradas do Ceará, Iguatu, Ceará, Brasil. farmaciaunific2022@hotmail.com.

⁵Especialista em metodologias ativas. Faculdades Integradas do Ceará, Iguatu, Ceará, Brasil. emanuelacarvalho11@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Surgida na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China, a pandemia de COVID-19, causada pelo coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), potencialmente grave e de elevada transmissibilidade, é considerada o maior desafio global para as organizações de saúde (OPAS, 2021).

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi alertada sobre vários casos de pneumonia provenientes de uma nova cepa de coronavírus que não havia sido identificada antes em seres humanos. A COVID-19 acontece através da transmissão de partículas virais de pessoa para pessoa e a infecção se desenvolve de acordo com a interação do sistema imunológico com o vírus invadido (OPAS, 2021).

Avançando rapidamente pelo Brasil, em 20 de março de 2020 foi declarada a transmissão comunitária em todo o território nacional, construindo um cenário preocupante para as autoridades sanitárias, pois enxergavam a possibilidade de um colapso dos sistemas de saúde das diferentes regiões, por se tratar de uma doença que não possui tratamentos ou outros meios que possam contribuir para a redução do número de pessoas contaminadas e hospitalizadas (Cavalcante et al., 2020).

Pesquisadores buscaram o reposicionamento de medicamentos já aprovados para o controle da infecção por COVID-19, visto que a urgência para o tratamento dos pacientes acometidos pelo vírus gerou uma procura por fármacos que pudessem ser utilizados nesse cenário (Moschos, 2020). Drogas já usadas para outros fins demonstraram exercer um efeito antiviral por meio de vários mecanismos, incluindo o bloqueio da entrada viral na célula, a inibição de uma enzima codificada pelo vírus ou o bloqueio da formação de partículas (Zhang et al., 2020). Dentre as drogas utilizadas no Brasil para o controle da infecção por COVID-19, foram selecionados, para estudo, em uma farmácia no interior do Ceará, a ivermectina, a azitromicina e a dexametasona.

Buscou-se avaliar a procura por esses medicamentos, principalmente no lapso temporal de 2019 a 2021, sendo este o período mais crítico da pandemia ocasionada pelo coronavírus. E, além disso, se esses fármacos, que estavam disponíveis no mercado como opções *off label*, foram eficazes na tentativa de prevenir ou amenizar os sintomas da COVID-19.

Baseado em todo o relato apresentado, alguns questionamentos são levantados: Quais as ações farmacocinética e farmacodinâmica da ivermectina, azitromicina e dexametasona e suas indicações clínicas? Que evidências científicas comprovam o uso da ivermectina, azitromicina e dexametasona como terapia medicamentosa para prevenção ou redução dos sintomas diante da COVID-19? Qual o quantitativo desses três medicamentos dispensado na farmácia analisada em Cedro/CE nos últimos três anos?

O estudo torna-se relevante no sentido de sedimentar a importância do profissional farmacêutico no momento da dispensação de alguns medicamentos que não possuem comprovação científica para determinadas patologias, mesmo diante de uma situação pandêmica, uma vez que induzem os consumidores pela busca irracional de terapias alternativas que podem causar sérios agravos à saúde.

Mediante o exposto, o presente estudo de caso teve como objetivo analisar as demandas por ivermectina, azitromicina e dexametasona em uma farmácia comercial no município de Cedro-CE, durante o período da pandemia da COVID-19.

METODOLOGIA

O presente estudo foi conduzido em duas etapas: uma de

natureza bibliográfica, com abordagem qualitativa, e outra descritiva, de caráter quantiquantitativo, estruturada como um estudo de caso.

A pesquisa bibliográfica, voltada para a resolução de problemas, é desenvolvida a partir de referências teóricas encontradas em diversas fontes, como livros, artigos e outras literaturas, tendo como vantagem a utilização de assuntos previamente pesquisados (Rossi Junior, 1990).

A pesquisa documental tem semelhança com a pesquisa bibliográfica, possuindo como diferença a natureza das fontes. A pesquisa bibliográfica tem a contribuição fundamental de diversos autores sobre o assunto abordado, a pesquisa documental usa materiais que ainda não receberam abordagem analítica, ou que ainda podem ser reelaborados seguindo os objetivos da pesquisa (Gil, 1999).

A pesquisa descritiva, trata-se de uma pesquisa na qual os fatos são observados, registrados, analisados, classificados e interpretados sem qualquer alteração ou interferência do pesquisador (Prestes, 2008).

Para a seleção do material elegível, foram adotados como critérios de inclusão os estudos a partir de 2019, nos idiomas em inglês, português e espanhol nas bases de dados LILLACS e MEDLINE via PUBMED. Foram selecionados 15 artigos considerando os descritores em saúde (DeCS), além de palavras-chave ou termos sinônimos como: COVID 19; SARS-CoV-2; Tratamento farmacológico; *Off label*.

Foram excluídos estudos de revisão, editoriais e de opinião, repetidos, bem como aqueles que não sustentavam o objeto desse estudo e que estavam fora do período temporal demarcado.

No estudo de caso, assim como, na pesquisa de campo utiliza o local onde o estudo está sendo realizado como fonte direta de informações. A coleta de dados ocorre por meio da observação detalhada e análise dos registros, sem a interferência de questionários ou entrevistas formais. Para garantir a precisão do levantamento de dados, foram utilizados relatórios extraídos do sistema operacional da farmácia em questão, que forneceu as informações necessárias para a análise do impacto da pandemia na comercialização dos medicamentos. (Rossi Junior, 1990).

A farmácia comercial onde a pesquisa foi desenvolvida está localizada no município de Cedro, cidade da região centro sul do estado do Ceará, com uma população de aproximadamente 25.000 habitantes, densidade demográfica em torno de 34 hab/km², salário médio mensal dos trabalhadores formais em média de 1,8 salários mínimos, com IDH de 0,627 (IBGE, 2010; IBGE, 2021).

O procedimento de coleta ocorreu por meio de emissão de relatórios de compras dos fármacos ivermectina, azitromicina e dexametasona comercializados pela farmácia, usando as variáveis “quantidade” e “preço por unidade”, no período compreendido entre março de 2019 a fevereiro de 2022.

Baseado no lapso temporal que foi utilizado para realizar esta pesquisa quantitativa, compreendido de 01/03/2019 até 29/02/2022, considerou-se necessário dividir esse período em três fases, sendo estas:

Pré-pandêmica: Compreendido entre 01/03/2019 até 29/02/2020, período que não se falava, ainda, em COVID-19, passando pelo aparecimento do surto na China, atingindo países da Europa e começando a serem notificados alguns casos no Brasil.

Pandêmica: Compreendido entre 01/03/2020 até 28/02/2021, período que os casos notificados no Brasil começaram a crescer assustadoramente, havendo transmissão comunitária, sendo decretada a pandemia, provocando um transtorno na estrutura de saúde e atingindo consequências jamais vistas na sociedade nos últimos tempos, provocando uma busca estressante por alternativas terapêuticas que prevenissem ou, pelo menos, amenizassem os problemas causados pela COVID-19.

Pós-pandêmica: Compreendido entre 01/03/2021 até 28/02/2022, período que a população começou a receber as primeiras

doses de vacina, iniciando pelos idosos, pessoas com comorbidades, profissionais de saúde e percebendo-se uma maior consciência por parte da população de quais medicamentos são mais aconselhados.

Após a coleta, os dados foram analisados utilizando estatísticas, sendo apresentado em gráficos construídos com o auxílio da planilha Excel for Windows, versão 2020. Com base pertinente ao tema abordado, tais procedimentos permitem análise e discussão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia da COVID - 19

A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa causada pelo coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), do inglês *severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus 2*. É um betacoronavirus, pertencente ao subgênero Sarbecovirus da família Coronaviridae, e é o sétimo coronavírus conhecido pela característica de infectar humanos (Arabi, et al., 2019).

Sua transmissão ocorre, predominantemente, através de secreções do trato respiratório, por meio de gotas e, potencialmente, pela via fecal-oral, conjuntiva e fômites. Fluidos como gotículas do trato respiratório, saliva, fezes e urina podem ser usados para traçar o caminho de transmissão dessa infecção viral (Arabi, et al., 2019).

A replicação primária ocorre, presumivelmente, na mucosa epitelial do sistema respiratório superior (cavidade nasal faríngea), depois se espalha para o sistema respiratório inferior e mucosa gastrointestinal, levando à viremia com um nível médio de carga viral. Nesta fase, em um certo número de pacientes, a infecção permanece controlada e assintomática. Em outros pacientes, condições não respiratórias são observadas com danos agudos no fígado e no coração, insuficiência renal e diarreia (González et al., 2020).

Considerando os estudos de Huang (2020), a enzima conversora de angiotensina (ACE2) é um receptor funcional usado pelo SARS-CoV-2 para entrar na célula. Essa proteína de membrana do tipo I é expressa no pulmão, coração, rim e intestino e está associada principalmente a doenças cardiovasculares.

A infecção por coronavírus é iniciada pela interação do envelope viral com a membrana celular do hospedeiro. O vírus pode se ligar à proteína ACE2 através de sua proteína Spike S (Zhou, 2009). Essa ligação promove alterações conformacionais em uma de suas subunidades (S1), promovendo uma fusão (subunidades S2) do envelope viral na membrana celular e, posteriormente, a endocitose do material genético viral.

Esse processo é operado por um tipo de protease serina TMPRSS2 (receptor transmembrane protease serina 2), que tem papel fundamental na clivagem entre as unidades S1 e S2. A unidade viral S2 restante conduz e completa a fusão na membrana celular do hospedeiro (Huang et al., 2020).

O SARS-CoV-2 exibe uma resposta semelhante à exibida na infecção por SARS-CoV, mas há evidências biofísicas e estruturais que sugerem que o SARS-CoV-2, provavelmente, se liga ao ACE2 humano com 10 a 20 vezes mais afinidade do que o SARS-CoV, segundo Malik (2020). A proteína S de ambas as cepas do vírus pode regular negativamente a ACE2 e induzir a liberação do ectodomínio cataliticamente ativo da ACE2.

Estudos chineses de Xiaoling (2020), baseados em casos graves da COVID-19, apontam que a infecção promovida pelo vírus induz uma reação imune excessiva no hospedeiro, fato que gera uma “tempestade de citocinas”, composta por citocinas pró-inflamatórias que atuam nas células cardiovasculares, bem como na linfocitose hemofagocítica secundária. Esses pacientes tendem

a ter níveis plasmáticos muito mais altos e contínuos das citocinas IL-6, IL-8, IL-10 e TNF- α do que pacientes sem gravidade, tanto é que a progressão do COVID-19 pode ser prevista a partir da análise dos níveis dessas citocinas (Xiaoling et al., 2020).

Verdecchia (2020) diz que esse quadro de gravidade acontece, principalmente, devido a macrófagos e leucócitos ativados que, além de induzir febre, suprimem as funções de linfócitos T e células dendríticas que visam eliminar o coronavírus. Além disso, esse aumento de citocinas pode promover danos graves a órgãos vitais, induzindo falência de múltiplos órgãos, sepse, lesão miocárdica e vascular.

Malik (2020) explica que a inflamação pulmonar descontrolada é, provavelmente, a principal causa de fatalidade na infecção por SARS-CoV-2, no entanto, a razão para esses processos inflamatórios em resposta à infecção por SARS-CoV-2 ainda não foi totalmente elucidada.

Todos os distúrbios causados no sistema respiratório podem levar à pneumonia ou à síndrome respiratória aguda grave (SARS). A SARS é uma doença pulmonar que impede que oxigênio suficiente chegue aos pulmões e à circulação. Uma vez atingido este ponto da doença, o vírus atinge a corrente sanguínea, estabelecendo a viremia e o caráter sistêmico da doença (Zhou et al., 2009).

Por alguns meses, a pandemia COVID-19 foi caracterizada pela falta de evidências claras para orientar os profissionais de saúde, o público e os formuladores de políticas (Dias Filho, 2020). A incerteza resultante, juntamente com a mudança de diretrizes, à medida que evidências adicionais se tornavam disponíveis, somaram-se ao estresse e à ansiedade relatados pelos tomadores de decisão.

Conforme novas propostas terapêuticas eram divulgadas, mesmo sem comprovações científicas, os consumidores eram levados a buscar novas supostas alternativas, tentando se defender de algo ainda desconhecido, mas que estaria trazendo grandes transtornos sociais e destruindo as estruturas familiares, momento em que a população não sabia ao certo como se proteger e onde encontrar o apoio necessário, ficando, muitas vezes, a busca por uma solução terapêutica, mesmo questionada, como um caminho a seguir (Javanmard, 2020).

Nesse caso, os medicamentos ivermectina, azitromicina e dexametasona fazem parte da lista dos fármacos bastante referenciados como possíveis alternativas terapêuticas no combate ao COVID-19 (Moschos, 2020), visto que, muitas publicações, reportagens, divulgações de origem científica ou não, fake news, entrevistas com profissionais de saúde ou com formadores de opinião influenciaram grande parte da sociedade a ver, nesses produtos, uma forma de prevenção para os que ainda não apresentavam sinais ou sintomas da COVID-19 ou, ainda, como forma de tratamento para aqueles que já estavam com quadro sintomático, porém, de forma leve à moderado.

Ivermectina

A Ivermectina foi descoberta em 1975, pertence à classe das avermectinas e, atualmente, é muito conhecida e utilizada na medicina humana e veterinária. Trata-se de um fármaco antiparasitário de amplo espectro que, mesmo não possuindo atividade antibacteriana, possui estrutura similar aos antimicrobianos macrolídeos (Crump, 2017; Laing; Gillan; Devaney, 2017). A partir de 1981, vários estudos identificaram sua importância e benefício para a saúde humana e ela foi introduzida no mercado veterinário e agrícola, vindo a ser registrada e comercializada para essa finalidade a partir do ano de 1987 (Canga et al., 2008).

Crump (2017) cita a Ivermectina como “medicamento maravilhoso” para a saúde humana pois, em suas palavras, tem:

[...] melhorando a nutrição, a saúde geral e o bem-estar de bilhões de pessoas em todo o mundo desde que foi usada pela primeira vez para tratar a oncocercose em humanos em 1988, sendo altamente eficaz e de amplo espectro, seguro, bem tolerado e pode ser facilmente administrado (uma única dose oral anual) (Crump et al., 2017, p. 13).

Canga et al. (2008) avaliaram o uso da Ivermectina como antiviral, podendo ser utilizado, também, para o tratamento de doenças metabólicas, hiperglicemia e resistência à insulina, doença hepática gordurosa, inflamação e câncer.

A Ivermectina atua em canais de cloreto bloqueados por glutamato e, em concentrações nanomolares, possui atividade antiparasitária que afeta a mobilidade, alimentação e reprodução dos nematódeos (Laing; Gillan; Devaney, 2017), provocando uma paralisia e morte dos parasitas através do mecanismo de ação. Os canais de cloreto bloqueados por glutamato (GluCl) são o alvo primário da Ivermectina, embora apresente algumas atividades sensíveis ao pH (Crump, 2017).

A farmacocinética da Ivermectina mostra que ela é absorvida rapidamente após administração oral, sendo absorvido pelo organismo cerca de 50% da dose administrada e podendo ser aumentada quando o medicamento é ingerido na presença de alimentos, atingindo, em aproximadamente 4 horas, seus níveis plasmáticos e possuindo meia vida estimada de 12 a 56 horas (Chhaiya et al., 2012).

Em alguns países, a Ivermectina compõe o quadro terapêutico de algumas doenças consideradas negligenciadas, como a oncocercose, filariose linfática e a sarna (Chandler, 2018), e se estima que cerca de 250 milhões de pessoas fazem uso do fármaco anualmente para combate a essas doenças (Crump, 2017).

Crump (2017) explica que, além das doenças já citadas, há uma série de tratamentos em que a Ivermectina é utilizada de forma *off-label*, como nos casos da larva migrans cutânea, milíase, blefarite e rosácea. Recentemente, também se mostrou promissora como um fármaco que pode ajudar na eliminação da malária, visto que um estudo avaliou a morte de mosquitos vetores da doença (Smit et al., 2018).

Por possuir ação antiviral, a Ivermectina tem sido muito explorada desde que apresentou algum efeito contra o vírus da COVID-19, ao qual, após 48 horas da aplicação do fármaco em células infectadas com o SARS-CoV-2, houve uma redução significativa da carga viral, porém, a dose necessária para alcançar tais resultados é bem acima do permitido para utilização em humanos (Caly et al., 2020).

Considerando a solubilidade baixa e a alta complexidade da estrutura química do fármaco, fica caracterizado um desafio para a comunidade científica, que busca encontrar doses seguras, satisfatórias e passíveis de utilização por humanos (Ramalho et al., 2020).

A eficácia da Ivermectina no combate ao vírus da COVID-19 tem sido comprovada por meio de estudos *in vitro*, motivo que acabou por levar ao uso indiscriminado do fármaco por parte da população desinformada, principalmente devido ao não surgimento de efeitos colaterais (Caly et al., 2020). Entretanto, em associação com outras substâncias medicamentosas, a droga poderia ter um resultado mais satisfatório, considerando o fato de sua farmacocinética indicar que 93% de suas moléculas ficam ligadas às proteínas, sendo a dose permitida ao consumo humano 250 vezes menor do que a dose que obteve resultados eficazes contra o vírus nos estudos *in vitro* (Peña-Silva et al., 2020).

Atualmente, os dados de estudos randomizados publicados, revisados por pares de tamanho, dose e duração, suficientes para

testar de forma confiável a hipótese dos benefícios pequenos a moderados mais plausíveis em desfechos clinicamente relevantes, são escassos. Além do FDA (Food and Drug Administration) dos EUA, os Institutos Nacionais de Saúde dos EUA, a Organização Mundial da Saúde e a Agência Europeia de Medicamentos desaconselharam a ivermectina para tratamento ou prevenção do COVID-19 fora dos ensaios randomizados (OMS, 2020).

Para a ivermectina, no tratamento ou prevenção do COVID-19, os profissionais de saúde devem garantir a todos os pacientes que, se surgirem evidências suficientes, esse medicamento poderá ser considerado uma inovação terapêutica e as autoridades reguladoras aprovarão o medicamento.

A ANVISA e a Sociedade Brasileira de Farmácia Clínica (SBFC) se posicionaram sobre o uso do fármaco, alertando aos profissionais de saúde que este uso é *off-label* e que não estão estabelecidos protocolos de tratamento com este medicamento para a COVID-19. Recomendam que seu uso seja realizado apenas para as indicações terapêuticas registradas na ANVISA, como condições causadas por vermes ou parasitas, havendo necessidade de se investigar efeitos adversos, interações medicamentosas e possíveis contraindicações (ANVISA, 2020; SBFC, 2020).

Azitromicina

A azitromicina é uma azalida, uma subclasse dos antibióticos macrolídeos, derivada da eritromicina, com um átomo de nitrogênio substituído por metil incorporado no anel lactona, formando o anel lactona de 15 moléculas (Hoepelman; Schneider, 1995).

Do ponto de vista farmacocinético, a azitromicina pode ser absorvida por via oral e parenteral, em dose única diária ou em ciclos de tratamentos curtos. Após a administração, é amplamente distribuída pelo corpo e a sua biodisponibilidade é de 37%. O tempo necessário para alcance do pico plasmático ocorre de duas a três horas. Estudos mostram níveis acentuadamente maiores de concentração de azitromicina nos tecidos do que no plasma, indicando que o fármaco é fortemente ligado aos tecidos (EMS, 2021).

Os macrolídeos são agentes bacteriostáticos que inibem a síntese de proteínas através da sua ligação reversível a subunidade ribossômica 50S de microorganismos sensíveis, impedindo a tradução de RNAm sem afetar a síntese de ácidos nucleicos e reduzindo a produção de biofilme bacteriano (Zheng et al., 2014).

Processado no fígado, o medicamento tem atividade bacteriana em pH alcalino, pois as células se tornam consideravelmente mais permeáveis quando está na forma não-ionizada. Possui amplo espectro de ação, apresentando atividade contra bactérias gram-positivas e uma gama de bactérias gram-negativas (EMS, 2021).

Dado o contexto da pandemia, a azitromicina foi amplamente utilizada por apresentar propriedades antivirais e imunomoduladoras, impedindo o crescimento bacteriano e interferindo na síntese de suas proteínas, entretanto, tal como acontece com outras terapias, o uso de azitromicina no tratamento de COVID-19 é motivo de debate.

Segundo Hanley (2020), o coronavírus causa danos ao tecido pulmonar e, assim, a ação imunomodulatória dos fármacos é uma alternativa de tratamento. Dessa forma, a azitromicina aparece como um recurso farmacológico, pois apresenta ação imunomoduladora ao inibir várias citocinas, principalmente em infecções do trato respiratório. Considerando o estágio mais grave da COVID-19 aquele caracterizado pelo aumento desenfreado da produção de citocinas e inflamações, entende-se o porquê de terapias imunomoduladoras em conjunto terem sido propostas (Gautret et al., 2020).

Frisa-se o estudo da eficácia em conjunto, principalmente, com hidroxicloroquina, o que dificulta a análise do efeito da azitromicina individualmente, especialmente considerando os

últimos dados negativos sobre sua eficácia. Além disso, este medicamento não foi adequadamente estudado em um subgrupo de pacientes (pacientes ambulatoriais, gravemente doentes) onde poderia oferecer os maiores benefícios clínicos (Arshad et al., 2020; Gautret et al., 2020).

Existem diversas teorias e, o estágio, de fato, em que a azitromicina fornece as maiores vantagens para o tratamento da COVID-19 permanece desconhecido. Alguns dos pesquisadores, como Gautret et al. (2020), demonstram, através de análises de casos clínicos, que o medicamento pode ser útil nas diferentes fases do COVID-19, principalmente nos estágios mais graves. No entanto, ao mesmo tempo, os estudos de Molina et al. (2020) contrapõem essa teoria e afirmam não existirem evidências de vantagens, principalmente se a azitromicina for ministrada em conjunto com a hidroxicloroquina.

Todos esses dados permeiam e aumentam as dúvidas em torno da eficácia da azitromicina, fazendo com que esse fármaco continue sendo estudado no tratamento da COVID-19, tanto do ponto de vista de resultados positivos no processo de recuperação dos pacientes, quanto considerando a segurança a respeito do uso.

Em contrapartida de todo o exposto, cabe frisar a necessidade de um cuidadoso monitoramento, com acompanhamento de possíveis eventos adversos, fazendo-se uma balança entre os riscos e os benefícios da utilização dessa substância como uma forma de terapia para os sintomas da COVID-19.

Dexametasona

A dexametasona é um corticosteróide sintético fluoretado. A molécula de dexametasona foi desenvolvida em 1957, numa tentativa de encontrar um esteróide com maior duração de ação do que a hidrocortisona e outros disponíveis naquela época. Apresenta semelhanças com a estrutura da hidrocortisona e da prednisolona, análogas do hormônio produzido pelas glândulas suprarrenais, o cortisol. Tem ação puramente glicocorticóide, com maior ação anti-inflamatória, quando comparada aos demais derivados de cortisol, além de possuir maior tempo de meia vida (Horby et al., 2020).

Na literatura, os relatos sobre o uso de corticosteróides no contexto de infecções graves por coronavírus são, também, diversos e controversos. De acordo com Noreen, Maqbool e Madni (2021), em estudo publicado para a Revista Europeia de Farmacologia, se explica que, atualmente, os corticosteroides estão entre os principais medicamentos usados no tratamento da COVID-19, pois diminuem o efeito de substâncias promotoras de inflamação, como as citocinas.

Na infecção por SARS-CoV, como na gripe, a inflamação está associada a resultados adversos. Os corticosteroides suprimem a inflamação pulmonar, mas também podem inibir as respostas imunes e a eliminação de patógenos, se usados precocemente (Rubio et al., 2021). Na COVID-19, a inflamação persiste após a eliminação viral. A histologia pulmonar realizada em casos de infecções por SARS e MERS revela inflamação e dano alveolar difuso, com relato sugestivo de hemofagocitose (Moschos et al., 2020).

Os estudos de Horby et al. (2020) demonstram que, em março de 2020, o estudo RECOVERY (Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy) foi estabelecido como um ensaio clínico para testar uma variedade de tratamentos que poderiam ser eficazes para a doença, incluindo a dexametasona em baixa dose.

Os cientistas concluíram, considerando pacientes internados no Reino Unido, que a dexametasona diminuiu o risco de morte em 35% em pacientes que estavam recebendo ventilação mecânica por causa do COVID-19 (Horby et al., 2020). Assim, diante da análise desses resultados, percebeu-se que, com o tratamento de dexametasona, poderia ser evitada 01 (uma) morte em cada 08 (oito)

pacientes em ventilação mecânica, ou 01 (uma) em cada 25 (vinte e cinco) entre aqueles que necessitavam apenas de oxigênio.

Em pacientes com casos leves de coronavírus não houve diferença na mortalidade. A principal resposta diante dos estudos é de que a medicação representa uma melhora, principalmente para pacientes com COVID-19 que necessitam de suporte ventilatório (Horby et al., 2020). O benefício de sobrevivência é significativo em pacientes doentes o suficiente para precisar de oxigênio, como explica Peter Horby et al. (2020) e, para esses casos, a dexametasona pode vir a se tornar o tratamento básico.

Em 2020, a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) fez a recomendação do uso de corticosteroides para pessoas com COVID-19, desde que em ventilação mecânica ou necessitando de oxigênio. Os corticosteróides (dexametasona e prednisolona) estão na lista modelo de medicamentos essenciais da OMS (2020), sendo considerados prioritários para os governos em termos de oferta e devendo estar disponíveis a baixo custo para as partes interessadas. A diretriz da SBI sugere não usar corticosteróides em casos leves da doença.

Da mesma forma que os outros fármacos analisados, cada caso deve ser avaliado individualmente pelo profissional responsável, visto que há muitas variações e respostas diferentes de um paciente para outro. No entanto, diante de todo o exposto, se percebe que os resultados mostram benefícios dos corticosteróides em relação à mortalidade, sendo de grande importância para pacientes com pouca ou nenhuma variação de tratamento no caso grave da doença.

O farmacêutico na linha de frente durante a pandemia da covid-19

A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou a COVID-19, causada pelo novo coronavírus, denominado SARS-Cov-2, como uma pandemia em março 2020 e, desde então, todo o setor comercial foi diretamente afetado, necessitando de adequação a uma nova realidade.

É importante ressaltar que as farmácias, durante a pandemia, mantiveram suas portas abertas e em pleno funcionamento, ocasião em que muitos pacientes buscaram por medicamentos para inúmeras disfunções, comorbidades e, inclusive, sintomas gripais, antes mesmo de procurar um posto de saúde ou um hospital.

Na tentativa de conter a automedicação desenfreada e buscando controlar a dispensação desses medicamentos, passou-se, então, a necessitar de um acompanhamento mais intenso do profissional farmacêutico no desempenho das suas atribuições, aconselhando os pacientes e orientando sobre o uso dos medicamentos, bem como sobre as medidas de prevenção da COVID-19. A necessária reestruturação dos serviços foi orientada por órgãos como o Conselho Federal de Farmácia (CFF), Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP), entre outras (Martins, Reis, 2020).

Conforme deixa claro o Código de Ética Farmacêutica, além do respeito à vida humana e às decisões do paciente, um dos princípios fundamentais da profissão é jamais cooperar com atos que, intencionalmente, possam colocar em risco a saúde ou integridade física/psíquica de um indivíduo (CFF, 1998). Vale mostrar e advertir que a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, no ato da prescrição de medicamentos *off-label*, não exime o médico da responsabilidade pela saúde do paciente e qualquer consequência prejudicial a ela (Paumgarten, Oliveira, 2020).

Segundo Cavalcante (2022), o farmacêutico foi imprescindível nas ações de combate ao vírus SARS-Cov-2, causador da COVID-19, porque o atendimento nas farmácias e drogarias funciona como o ponto de ligação entre o farmacêutico e o paciente,

tratando-se de uma oportunidade ímpar quanto à orientação sobre medidas preventivas, cuidado com a automedicação, importância da vacinação e inúmeros outros temas de fundamental importância para a melhoria da saúde como um todo (Cavalcante, 2022).

Demanda nas compras de azitromicina, ivermectina e dexametasona

Para demonstrar a oscilação no volume e preço dos produtos relatados, citamos a azitromicina 500mg que, na primeira fase, teve um volume de 11.388 unidades com valor médio de R\$0,61, passando na segunda fase para um volume de 17.825 unidades, número que representa um crescimento de 63,88%, e um valor médio de R\$1,21, significando aumento de 99% no preço médio. Já na terceira fase, houve uma redução para 14.361 unidades, caindo 19,5% em relação à fase anterior, contudo, o preço médio foi para R\$1,64, apresentando um crescimento de 35% (Figuras 1A e 1B).

Dado o contexto da pandemia, pode se comprovar que a azitromicina foi amplamente utilizada, motivada por propostas de vinculação a corticosteróides ou antiparasitários. Por estar envolvido nos mecanismos reguladores das respostas inflamatórias e na atividade imunomoduladora, sugere-se a redução indireta das complicações causadas pelo SARS-CoV-2 para evitar infecções secundárias (Galvão, 2021).

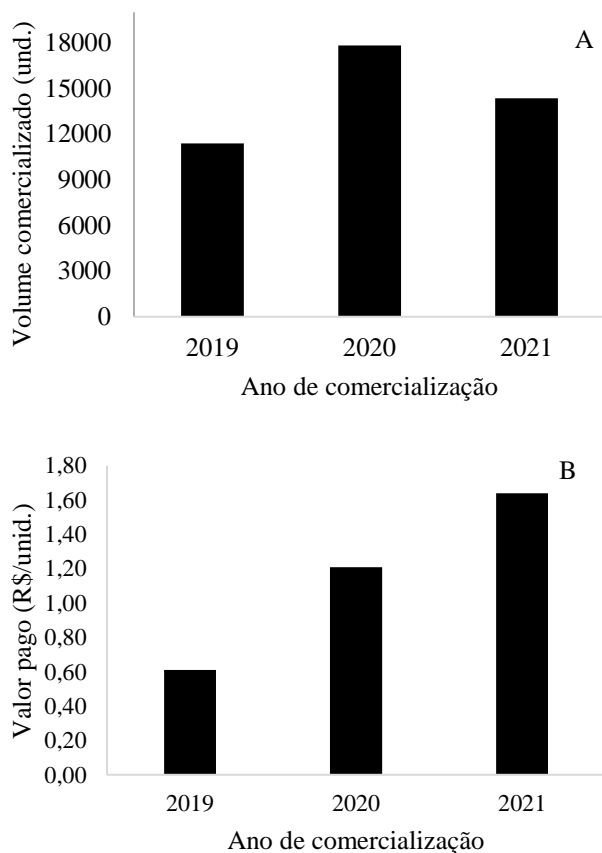


Figura 1. Quantidade de Azitromicina comercializada (A) e valor médio pago por unidade de Azitromicina (B).

Devido a suas ações, principalmente com relação à inibição da replicação viral, algumas pesquisas incluíram a azitromicina no tratamento da COVID 19, fazendo com que as vendas desse fármaco fossem elevadas em 30,8% durante a fase pandêmica (Gautret, et al., 2020).

Corroborando com Gautret (2020), Muniz (2021) relata que,

segundo levantamento exclusivo da Agência Pública, a venda de azitromicina nas farmácias privadas brasileiras passou de uma média de 711 mil comprimidos por mês, em 2019, para um milhão ao mês, durante a pandemia, tendo seu pico de vendas em março de 2021.

Referindo-se à ivermectina de 6mg, na primeira fase foi possível observar um volume de 3.672 unidades comercializadas, com valor médio de R\$0,32, passando, na segunda fase, para um volume de 7.900 unidades, tratando-se, assim, de um crescimento de 115% em volume e, no valor médio, saltou para R\$2,02, significando um aumento de 530%. Na terceira fase o preço médio do produto se manteve estável, porém, o volume de unidades comercializadas caiu consideravelmente, chegando a 1.472 unidades, ou seja, uma redução de 81,5%, como mostram os gráficos como apresentado nas figuras 3A e 3B, que trazem um compilado de informações acerca da demanda por ivermectina nesse período.

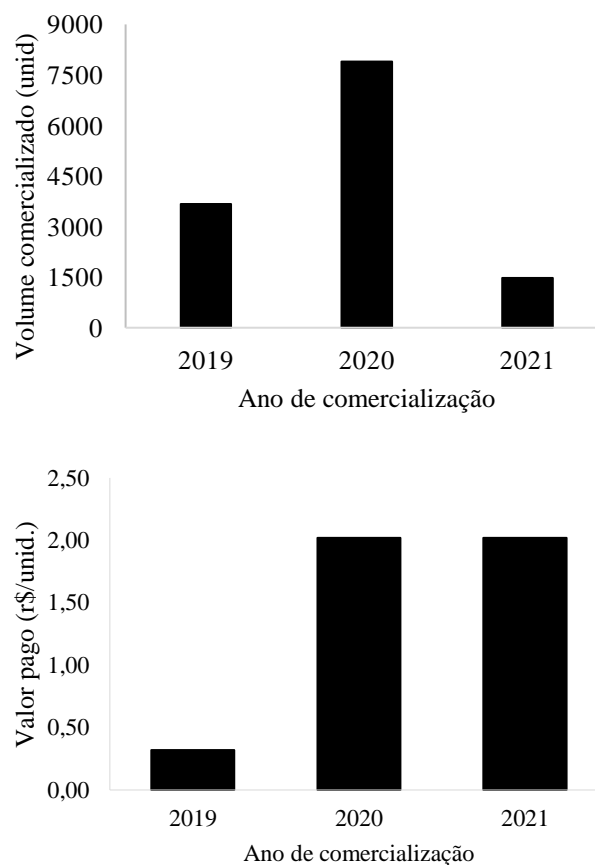


Figura 2. Quantidade de ivermectina comercializada (A) e valor médio pago por unidade de ivermectina (B).

De acordo com pesquisa do Conselho Federal de Farmácia (CFF, 2021), em parceria com a consultoria IQVIA, o medicamento que apresentou maior número de vendas foi a ivermectina, fármaco aplicado em manifestações por piolhos e sarna, cujas vendas aumentaram 408%, o que equivale a mais de 2 milhões de unidades vendidas.

Em relação ao aumento dos preços, Paiva (2021) destaca que os valores da ivermectina, durante o período pandêmico, chegaram a aumentar mais de 200%, entretanto, vale ressaltar que não ultrapassou o máximo regulamentado pela CMED, que é a câmara que estabelece limites de preços para o consumidor final e monitora a comercialização dos medicamentos no Brasil (ANVISA, 2020).

Com relação à dexametasona 4mg, na primeira fase observou-se um volume de 750 unidades comercializadas com um valor médio

de R\$0,23, passando, na segunda fase, para 1.830 unidades com R\$0,36 de valor médio, significando um aumento de 144% e 60%, respectivamente. Semelhante ao que aconteceu com os outros dois produtos, na terceira fase o volume de unidades comercializadas caiu, totalizando um montante de 820, ou seja, uma queda de 55% com relação à fase anterior, todavia, o preço médio cresceu 35%, passando ao valor de R\$0,48, conforme demonstrado nos gráficos 5 e 6 apresentado nas figuras 3A e 3B. Frisa-se que não foram encontrados, na literatura atual, comparativos relacionados ao volume de dexametasona comercializado.

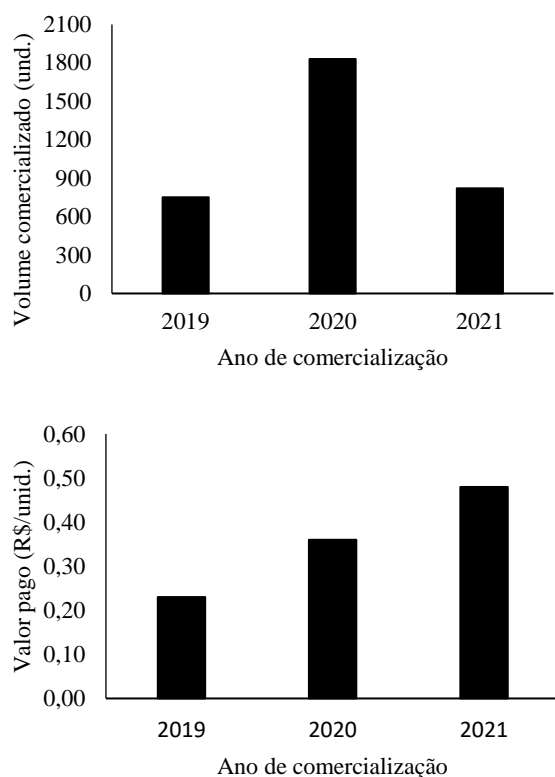


Figura 3. Quantidade de desametasona comercializada (A) e valor médio pago por unidade de desametasona (B).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi observado um aumento significativo no volume dos medicamentos comercializados, na farmácia ora estudada, no período pandêmico, influenciado por inúmeras informações sugestivas, mesmo sem comprovações científicas, porém estimulado pelo pânico vivenciado na comunidade que buscava uma alternativa que pudesse contribuir na prevenção, proteção ou tratamento dos sinais e sintomas da COVID-19.

Contudo, verificou-se, com a pesquisa bibliográfica, que até o momento não foi constatada nenhuma evidência científica que recomendasse o uso terapêutico dos medicamentos ivermectina, azitromicina e dexametasona para a COVID-19, sendo utilizados, muitas vezes, como fármacos de ação preventiva e para a redução de alguns sinais e sintomas secundários.

Devido à rápida propagação da COVID-19 em todo o mundo, a literatura científica sobre a eficácia de alguns medicamentos ainda é escassa e divergente. Sendo assim, se fazem necessários mais estudos, envolvendo mais pacientes, para que se possa analisar a eficácia e a segurança do uso de fármacos que sejam realmente eficazes contra o SARS-CoV-2.

Diante disso, o profissional farmacêutico surge como protagonista no processo de conscientização da grande massa populacional, que tem o estabelecimento farmacêutico como porta de acesso na busca por alternativas terapêuticas, diante das mais variadas enfermidades.

Nessa oportunidade, cabe ao profissional farmacêutico orientá-los quanto ao uso racional de medicamentos, mostrando a posologia correta, efeitos colaterais, reações adversas e a gravidade existente pelo uso incorreto dos medicamentos, ou seja, atuar de forma expressiva em relação à atenção farmacêutica, inclusive, reforçando a importância do processo de vacinação, que tem conseguido reduzir consideravelmente o número de pessoas infectadas, como, também, a gravidade dos novos casos que continuaram sendo diagnosticados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Redação 405 de 22 de julho de 2020. Estabelece as medidas de controle para os medicamentos que contenham substâncias constantes do Anexo desta Resolução, isoladas ou em associação, em virtude da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) relacionada ao novo Coronavírus (SARS CoV-2). Diário Oficial da União. ed.140, seção 1, p.88, 2020.

Arabi, Y. M. et al. Macrolídeos em pacientes críticos com Síndrome Respiratória do Oriente Médio. Revista Internacional de Doenças Infecciosas, v. 81, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.01.041>

Arshad, S. et al. Tratamento com hidroxiquina, azitromicina e combinação em pacientes hospitalizados com COVID-19. v. 97, p. 396-403, 2020. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.099.

Caly, L. et al. O medicamento aprovado pela FDA ivermectina inibe a replicação do SARS-CoV-2 in vitro. Pesquisa Antiviral. v. 178, 2020.

Canga, A. G. et al. The Pharmacokinetics and Interactions of Ivermectin in Humans—A Mini-review. The AAPS Journal, v.10 n.1 p.42-46, 2008.

Cavalcante, J. R. et al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/zNVktw4hcW4kpQPM5RsqXz/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 22 mar. 2022.

Cavalcante, A. A importância do farmacêutico frente à pandemia do COVID-19. 2022. Disponível em: <https://www.teuto.com.br/a-importancia-do-farmacaceutico-frente-a-pandemia-da-covid-19/>. Acessado em set. 2022.

Chandler, R. E. Eventos adversos neurológicos graves após a ivermectina - eles ocorrem além da indicação de oncocercose? The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v.98, n.2, p.382-388, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5929173/>. Acesso em: 20 mar. 2022.

Chhaiya, S. B. et al. Ivermectina: Aplicações farmacológicas e terapêuticas. Jornal Internacional de Farmacologia Básica e Clínica, v. 1, n. 3, p. 132-139, 2012. Disponível em: <https://www.ijbcp.com/index.php/ijbcp/article/view/1417/1266>. Acesso em: 21 mar. 2022.

CFF. Conselho Federal DE Farmácia. Código de Ética da Profissão Farmacêutica. Resolução 417 de 20 de setembro de 2004. p. 11-13.

- Brasília, 1998. Disponível em: <https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/76/08codigodeetica.pdf>. Acesso em 12 abr. 2022.
- Crump, A. Ivermectina: enigmática e multifacetada droga 'maravilha' continua a surpreender e superar expectativas. O jornal dos antibióticos, v.70, n.5, p.495–505, 2017. Disponível em: <https://rdcu.be/cO5BI>. Acesso em: 21 set. 2022.
- Dias Filho, A. Covid 19: Fisiopatologia, transmissão, diagnóstico e tratamento da doença de coronavírus 2019. Associação Nacional de Atenção ao Diabetes - ANAD. 13 de julho de 2020. Disponível em: <https://www.anad.org.br/covid-19-fisiopatologia-transmissao-diagnostico-e-tratamento-da-doenca-de-coronavirus-2019-uma-revisao/>. Acesso em: 24 jun. 2022.
- EMS (2021). Bula do Fármaco Azitromicina. Laboratório EMS. Disponível em: https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_azitromicina_10135_1181.pdf. Acesso em: 20 out. 2022.
- Gautret, P. et al. Hidroxicloroquina e azitromicina como tratamento de COVID-19: resultados de um ensaio clínico não randomizado aberto. *Jornal Internacional dos Agentes Antimicrobianos*, v. 56, n. 1, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
- Galvão, I. C. S. Resistência bacteriana: uma investigação genômica baseada em mecanismos de resistência contra a azitromicina (2021). Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Departamento de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/handle/123>.
- Gil, A. C. Métodos e técnicas de pesquisa social. 5.ed. São Paulo: Atlas, 1999.
- González, F. E. J. Hipercoagulabilidade, trombose intravascular e trombocitose associada a COVID-19: relato de caso. *Revista Bionatura*, v. 5, n. 2, 2020. Disponível em: DOI: 10.21931/RB/2020.05.02.11.
- Hanley, B. et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *Journal of Clinical Pathology*, London, v. 73, n. 5, p. 239-242, 2020. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206522.
- Hoepelman, I. M.; Schneider, M. M. E. Azitromicina: o primeiro dos azalidos seletivos para tecidos. *Jornal Internacional dos Agentes Antimicrobianos*, v. 5, p. 145-167. 1995. [https://doi.org/10.1016/0924-8579\(95\)00009-W](https://doi.org/10.1016/0924-8579(95)00009-W).
- Horby, P. et al. Dexametasona em pacientes hospitalizados com Covid-19 — Relatório Preliminar. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383595/>.
- Huang, C. Associação de lesão cardíaca com mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, China. *JAMA Cardiologia*, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo demográfico 2010: características da população e dos domicílios: resultados do universo. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades e Estados. 2021. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/ce/cedro.html>. Acesso em: 01 set. 2022
- Laing, R.; Gillan, V.; Devaney, E. Ivermectina - Droga velha, novos truques? *Tendências da Parasitologia*, v.33, n.6, p.463-472, 2017.
- Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5446326/>. Acesso em: 5 abr. 2022.
- Malik, Y. A. Propriedades do Coronavírus e SARS-CoV-2. 2020. Disponível em: <http://www.mjpath.org.my/2020/v42n1/properties-of-coronavirus.pdf>. Acesso em 11 ago. 2022.
- Martins, M. A.; Reis, A. M. Farmacêuticos em resposta à pandemia de COVID-19 no Brasil: onde estamos? *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*, v. 11, n. 3, pág. 517, 2020. Disponível em: <https://rbfhss.org.br/sbrafh/article/view/517>. Acesso em: 20 abr. 2022.
- Molina, J. M. Nenhuma evidência de depuração antiviral rápida ou benefício clínico com a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes com infecção grave por COVID-19. v. 50, n. 4, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>.
- Moschos, S. A. et al. Análise abrangente de medicamentos para tratar a infecção por SARS-CoV-2: insights mecanísticos sobre as terapias atuais com COVID-19. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4608>.
- Muniz, B.; Fonseca, B. Farmácias venderam mais de 52 milhões de comprimidos do “kit covid” na pandemia – Disponível em: <https://apublica.org/2021/04/farmacias-venderam-mais-de-52-milhoes-de-comprimidos-do-kit-covid-na-pandemia/>. Acessado em 01 nov.2022.
- Nokhodian, Z. et al. Current status of COVID-19 pandemic; characteristics, diagnosis, prevention, and treatment. *J Res Med Sci*. v. 3, n. 25, 2020. doi: 10.4103/jrms.JRMS_476_20. PMID: 33273946; PMCID: PMC7698386.
- Noreen, S.; Maqbool, I.; Madni, A. Dexametasona: Potencial terapêutico, riscos e projeção futura durante a pandemia de COVID-19. *Revista Europeia de Farmacologia*, v. 894, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173854>.
- OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. Recomendação sobre o uso de ivermectina no tratamento de COVID-19. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52462/OPASIMSCD-ECOVID-19200033_por.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 22 abr. 2022.
- OMS. Organização Mundial da Saúde. Corticoides para COVID- 19. P. 1–25, 2020.
- Paiva, A. M.; Pereira, M. L. Efeitos de “promessas terapêuticas” sobre os preços de medicamentos em tempos de pandemia. *J. Health Biol Sci*. V.8, n.1, p. 1-5, 2020. DOI:10.12662/2317-3206jhbs.v8i1.3407.
- Paumgartten, F. J. R.; Oliveira, A. C. A. X. Uso off label, compassivo e irracional de medicamentos na pandemia de Covid-19, consequências para a saúde e questões éticas. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 25, n.9, p.3413-3419, 2020. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020259.16792020>.
- Peña-Silva, R. et al. Pharmacokinetic considerations on the repurposing of ivermectin for treatment of COVID-19. *Br J Clin Pharmacol*. v. 87, n. 3, p. 1589-1590. 2021. doi: 10.1111/bcp.14476.
- Prestes, M. L. M. A Pesquisa e a Construção do Conhecimento Científico. São Paulo: Rêspel, 2008. 260 p.
- Ramalho, T. C. et al. Ivermectina: é preciso pensar fora da caixa para

- reposicioná-la. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, v. 9, n. 11, p. e68191110611, 2020.
- Rossi junior, R. *Metodologia Científica para a Área da Saúde*. São Paulo: Pancast, 1990. 138 p.
- Rubio, J. L. C. et al. Precaução com o uso de dexametasona em pacientes com COVID-19 em fase inicial. *Revista Clínica Espanhola*, v. 221, n. 10, p. 592-595, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.02.001>.
- Smit, M. R. et al. Segurança e eficácia mosquitocida da ivermectina em altas doses quando coadministrada com diidroartemisinina-piperaquina em adultos quenianos com malária não complicada (IVERMAL): um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *A Lanceta: Doenças Infecciosas*, v.18, n.6, p.615-626, 2018. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30163-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30163-4/fulltext). Acesso em: 20 abr. 2022.
- SBI. Sociedade Brasileira de Infectologia. Informe da Sociedade Brasileira de Infectologia (Sbi). Sobre O Novo Coronavírus n.10. 10, 2020.
- Verdecchia, P. et al. A ligação fundamental entre a deficiência de ACE2 e a infecção por SARS-CoV-2. *Revista Europeia de Medicina Interna*, v. 76, p. 14-20, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>.
- Xiaoling, X. et al. Tratamento eficaz de pacientes graves com COVID-19 com tocilizumabe. *PNAS*. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>.
- Zhang, W et al. O uso de medicamentos anti-inflamatórios no tratamento de pessoas com doença grave por coronavírus 2019 (COVID-19): as perspectivas de imunologistas clínicos da China. *Imunologia Clínica*, v. 214, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>.
- Zheng, . et al. Desenvolvimento de um modelo farmacocinético populacional que caracteriza a distribuição tecidual da azitromicina em indivíduos saudáveis. *Jornal da Sociedade Americana de Microbiologia*, v. 59, n. 11, 2014. <https://doi.org/10.1128/AAC.02904-14>.
- Zhou, Y.et al. A proteína spike do SARS-CoV – um alvo para o desenvolvimento de vacinas e terapêuticas. 2009. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2090>. Acesso em: 06 ago. 2022.