

Medicamentos na pandemia da COVID-19: Análise da comercialização de azitromicina, hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida no Brasil

Drugs in the COVID-19 pandemic: Analysis of the commercialization of azithromycin, hydroxychloroquine, ivermectin and nitazoxanide in Brazil

Medicamentos en la pandemia de COVID-19: Análisis de la comercialización de azitromicina, hidroxicloroquina, ivermectina y nitazoxanida en Brasil

Recebido: 31/03/2022 | Revisado: 12/04/2022 | Aceito: 20/04/2022 | Publicado: 24/04/2022

Márcia Mayanne Almeida Bezerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5017-2914>

Faculdade de Medicina Estácio de Castanhal – Instituto de Educação Médica, Brasil
E-mail: marciamayanne1@gmail.com

Icaro Natan da Silva Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9875-2029>

Faculdade de Medicina Estácio de Castanhal – Instituto de Educação Médica, Brasil
E-mail: dasilvamoraesicaronatan@gmail.com

Ana Luiza de Oliveira Barboza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-3062>

Faculdade de Medicina Estácio de Castanhal – Instituto de Educação Médica, Brasil
E-mail: analuizadeoliveira79@gmail.com

Emilly Santana da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4188-1380>

Faculdade de Medicina Estácio de Castanhal – Instituto de Educação Médica, Brasil
E-mail: emillysantaana@hotmail.com

Erika Cristina de Oliveira Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0158-7870>

Faculdade de Medicina Estácio de Castanhal – Instituto de Educação Médica, Brasil
E-mail: erikacristina.cardoso@hotmail.com

Giovanna Sayuri Xavier Moraes de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9548-6717>

Faculdade de Medicina Estácio de Castanhal – Instituto de Educação Médica, Brasil
E-mail: sayurixavier@icloud.com

Izadora Martins Coelho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9167-7364>

Faculdade de Medicina Estácio de Castanhal – Instituto de Educação Médica, Brasil
E-mail: izadoramed21@hotmail.com

Leonardo Wanzeller Magalhaes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3257-6077>

Faculdade de Medicina Estácio de Castanhal – Instituto de Educação Médica, Brasil
E-mail: leonardowm8@gmail.com

Lohrane Costa Campos Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2563-4301>

Faculdade de Medicina Estácio de Castanhal – Instituto de Educação Médica, Brasil
E-mail: lohroots@hotmail.com

Maurício Ferreira Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8943-4272>

Faculdade de Medicina Estácio de Castanhal – Instituto de Educação Médica, Brasil
E-mail: mauricioneuroquimica@gmail.com

Adonis de Melo Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1334-1106>

Faculdade de Medicina Estácio de Castanhal – Instituto de Educação Médica, Brasil
E-mail: adonislma@gmail.com

Luiz Mário Pará Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1479-9568>

Faculdade de Medicina Estácio de Castanhal – Instituto de Educação Médica, Brasil
E-mail: Lmpara@gmail.com

Clebson Pantoja Pimentel

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0497-5927>

Faculdade de Medicina Estácio de Castanhal – Instituto de Educação Médica, Brasil
E-mail: clebsonpp@yahoo.com.br

Silvan Francisco da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9597-5788>

Faculdade de Medicina Estácio de Castanhal – Instituto de Educação Médica, Brasil

E-mail: sfdasilva@gmail.com

Darlen Cardoso de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2716-860X>

Faculdade de Medicina Estácio de Castanhal – Instituto de Educação Médica, Brasil

E-mail: darlen.c.carvalho@gmail.com

Resumo

A infecção por coronavírus (COVID-19) já afetou mais de 22 milhões de brasileiros, causando mais de 600 mil mortes. Até que as vacinas estivessem disponíveis, houve no Brasil intensa busca por medicamentos candidatos promissores para o tratamento da doença incluindo, antibióticos, antimaláricos, antiparasitários e agentes imunossupressores. Apesar das intensas investigações ainda não existem medicamentos seguros e eficazes baseados em evidências científicas contra esse vírus. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o impacto da comercialização dos medicamentos azitromicina, hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida no Brasil durante o período pandêmico da COVID-19 de 2020. Os dados de comercialização dos medicamentos foram retirados do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC). Os resultados evidenciaram que, entre os medicamentos investigados, a azitromicina foi a mais comercializada no país, seguida da hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida. A região brasileira com maior consumo desses medicamentos foi a Sudeste, seguido da região Sul, Nordeste, Centro-Oeste e Norte. A partir das informações analisadas no estudo, concluímos que houve um potencial consumo no Brasil dos medicamentos investigados, sobretudo de azitromicina. Esses dados servem de alerta para elaborações de estratégias públicas futuras que instruem adequadamente a população e profissionais de saúde sobre os riscos do uso de medicamentos sem segurança e eficácia comprovada contra a COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; Infecção pelo SARS-CoV-2; Pandemia por COVID-19; Uso indevido de medicamentos sob prescrição; Brasil.

Abstract

The coronavirus infection (COVID-19) has affected more than 22 million Brazilians, causing more than 600,000 deaths. Until the vaccines were available, there was an intense search in Brazil for promising candidate drugs for the treatment of the disease, including antibiotics, antimalarials, antiparasitics and immunosuppressive agents. Despite intense investigations, there are still no safe and effective drugs based on scientific evidence against this virus. The objective of this study was to evaluate the impact of the marketing of drugs azithromycin, hydroxychloroquine, ivermectin and nitazoxanide in Brazil during the COVID-19 pandemic period of 2020. Data on the marketing of drugs were taken from the National Controlled Products Management System (SNGPC). The results showed that among the drugs investigated, azithromycin was the most marketed in the country, followed by hydroxychloroquine, ivermectin and nitazoxanide. The Brazilian region with the highest consumption of these drugs was the Southeast, followed by the South, Northeast, Midwest and North. From the information analyzed in the study, we concluded that there was a potential consumption in Brazil of the investigated drugs, especially azithromycin. These data serve as a warning for the elaboration of future public strategies that adequately educate the population and health professionals about the risks of using drugs without safety and proven efficacy against COVID-19.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2 infection; Pandemic by COVID-19; Prescription drug misuse; Brazil.

Resumen

La infección por coronavirus (COVID-19) ha afectado a más de 22 millones de brasileños, provocando más de 600.000 muertes. Hasta que las vacunas estuvieron disponibles, hubo una intensa búsqueda en Brasil de fármacos candidatos prometedores para el tratamiento de la enfermedad, incluidos antibióticos, antipalúdicos, antiparasitarios y agentes inmunosupresores. A pesar de las intensas investigaciones, todavía no existen medicamentos seguros y efectivos basados en evidencia científica contra este virus. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la comercialización de medicamentos azitromicina, hidroxicloroquina, ivermectina y nitazoxanida en Brasil durante el período de la pandemia COVID-19 de 2020. Los datos sobre la comercialización de medicamentos se tomaron del Sistema Nacional de Gestión de Productos Controlados (SNGPC). Los resultados mostraron que, entre los fármacos investigados, la azitromicina fue la más comercializada en el país, seguida de la hidroxicloroquina, la ivermectina y la nitazoxanida. La región brasileña con mayor consumo de estas drogas fue el Sudeste, seguida del Sur, Nordeste, Medio Oeste y Norte. De la información analizada en el estudio, concluimos que existía un consumo potencial en Brasil de los fármacos investigados, especialmente azitromicina. Estos datos sirven de advertencia para la elaboración de futuras estrategias públicas que eduquen adecuadamente a la población y a los profesionales de la salud sobre los riesgos del uso de medicamentos sin seguridad y probada eficacia frente al COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; Infección por SARS-CoV-2; Pandemia por COVID-19; Mal uso de medicamentos de venta con receta; Brasil.

1. Introdução

Desde o seu relatado inicialmente em Wuhan, China, no final de dezembro de 2019, a COVID-19, doença causada pelo SARS- CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), já afetou mais de 260 milhões de pessoas no mundo, causando mais de 5 milhões de morte. A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a doença como uma pandemia em 11 de março de 2020 (WHO, 2020). O Brasil se tornou um dos epicentros da pandemia da COVID-19, atualmente cerca de 22 milhões de brasileiros foram infectados e mais de 600 mil morreram pela doença (Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, 2021).

As principais sintomatologias da COVID-19 incluem febre, tosse, diarreia, ageusia, anosmia, cefaleia, dores musculares, e em casos mais graves, pneumonia, dispneia ou desconforto respiratório (Cascella *et al.*, 2020).

Após o surto inicial de SARS- CoV-2, pesquisas científicas no mundo inteiro foram iniciadas para a descoberta de vacinas e de tratamentos eficazes para prevenir a infecção ou controlar os casos graves da doença. Até que as vacinas estivessem disponíveis, houve intensa busca por medicamentos candidatos promissores com atividade antiviral para o tratamento da doença incluindo, antibióticos (como azitromicina amoxicilina e ciprofloxacino), antimaláricos (como hidroxiquina), antiparasitários (como ivermectina e nitazoxanida) e agentes imunossuppressores (como a dexametasona) (Yazdany & Kim, 2020; Fiolet *et al.*, 2021; ECOVERY Collaborative Group (2021, RECOVERY Collaborative Group, 2021; Vallejos *et al.*, 2021; Adebisi *et al.*, 2021; Langford *et al.*, 2021).

Apesar das intensas investigações ainda não existem medicamentos seguros e eficazes baseados em evidências científicas robustas contra o SARS- CoV-2. Atualmente o único medicamento aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de COVID-19 é o antiviral remdesivir (National Institutes of Health, 2021), ainda sim, a OMS desaconselha seu uso para SARS-CoV-2 (WHO, 2021). Há, portanto, falta de evidências para tirar conclusões definitivas sobre opções de tratamento seguros e eficazes (Chauhan & Thakur, 2021).

Embora as faltas de estudos significativos para eficácia clínica em pacientes afetados com COVID-19, durante o curso da pandemia houve intensa promoção em plataformas de mídia social e no meio profissional de medicamentos conhecidos como “Kit Covid” que prometiam a prevenção e cura da doença e incluíam vários medicamentos como hidroxiquina, azitromicina, ivermectina, nitazoxanida, entre outros. Essas informações causaram confusão e medo na população o que levou ao aumento da demanda desses medicamentos, armazenamento, automedicação e escassez dos mesmos (Malik *et al.*, 2020, Sen-Crowe *et al.*, 2020, Alves, 2021). O uso indiscriminado desses medicamentos não supervisionado pode expor a população a graves efeitos adversos e nos casos do uso de antibióticos, levar ao surgimento de resistência bacteriana (FDA, 2021; Ruiz, 2021).

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi avaliar o impacto da comercialização dos medicamentos azitromicina, hidroxiquina, ivermectina e nitazoxanida no Brasil durante o período pandêmico da COVID-19 de 2020.

2. Metodologia

Trata-se de estudo de caráter transversal, descritivo e quantitativo. Foram coletadas informações de comercialização dos principais medicamentos utilizados durante a pandemia da COVID-19, no ano de 2020 (Alves Neto *et al.*, 2020). Os medicamentos incluídos no estudo foram: azitromicina, hidroxiquina, ivermectina e nitazoxanida. Foram coletadas informações de todos os estados das cinco regiões brasileiras (Centro-Oeste, Nordeste, Norte, Sul e Sudeste), incluindo o distrito federal.

Os dados de comercialização foram retirados do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), o qual é integrante da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e tem como função monitorar as movimentações de entrada e saída de medicamentos industrializados comercializados em farmácias e drogarias privadas de todo o Brasil. Maiores informações a respeito do SNGPC podem ser encontradas na página do sistema no portal de serviços da

ANVISA: <http://portal.anvisa.gov.br/sngpc>. Para as buscas foram utilizados os seguintes filtros: Ano da venda, estado (UF) da venda, nome do princípio ativo, conforme cadastrado no registro do medicamento, no banco de dados da ANVISA e quantidade de apresentações vendidas em caixas ou frascos do medicamento.

Os dados referentes aos medicamentos hidroxycloquina, nitazoxanida e ivermectina só passaram a ser substâncias de escrituração obrigatória pela SNGPC no ano de 2020 (conforme a RDC nº 351/2020, RDC nº 372/2020 e RDC nº 405/2020). Os dados de antimicrobianos, como a azitromicina, são de escrituração obrigatória desde o ano de 2014, conforme o RDC nº 20/2011. Por isso, foi possível apenas para este medicamento uma análise comparativa da comercialização entre os anos pré-pandêmico e pandêmico.

Após os dados serem coletados do site do SNGPC eles foram armazenados em uma planilha eletrônica do software Microsoft Excel®, versão 2019. Posteriormente foram copiados para análise no software estatístico BioEstat®, versão 5.3 (Ayres *et al.*, 2007). O teste de qui-quadrado (χ^2) de Pearson foi utilizado para a análise de associação entre o total de medicamentos comercializados de azitromicina entre os anos de 2019 e 2020 em cada região brasileira. Para essa análise foi considerado o valor de $p \leq 0,05$ como significativo.

A pesquisa não precisou da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa por utilizar informações de domínio público, conforme a Resolução nº 510/2016.

3. Resultados

Conforme evidenciado na Tabela 1, um total de 54.693.73 unidades dos medicamentos azitromicina, hidroxycloquina, ivermectina e nitazoxanida foram vendidos no Brasil no ano de 2020, sendo a região Sudeste a que obteve maior números de comercialização (2.447.999 de caixas ou frascos), seguido da região Sul (1.051.950), Nordeste (985.616), Centro-Oeste (604.654) e Norte (379.154). Em relação ao total de medicamentos vendidos no ano de 2020, a azitromicina foi a mais comercializada no país com um total de 2.712.199 de caixas ou frascos, seguida da hidroxycloquina (com 962.178), ivermectina (899.491) e nitazoxanida (895.505).

Tabela 1. Comparação de comercialização de azitromicina, hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida no ano 2020 nas cinco regiões geográficas brasileiras.

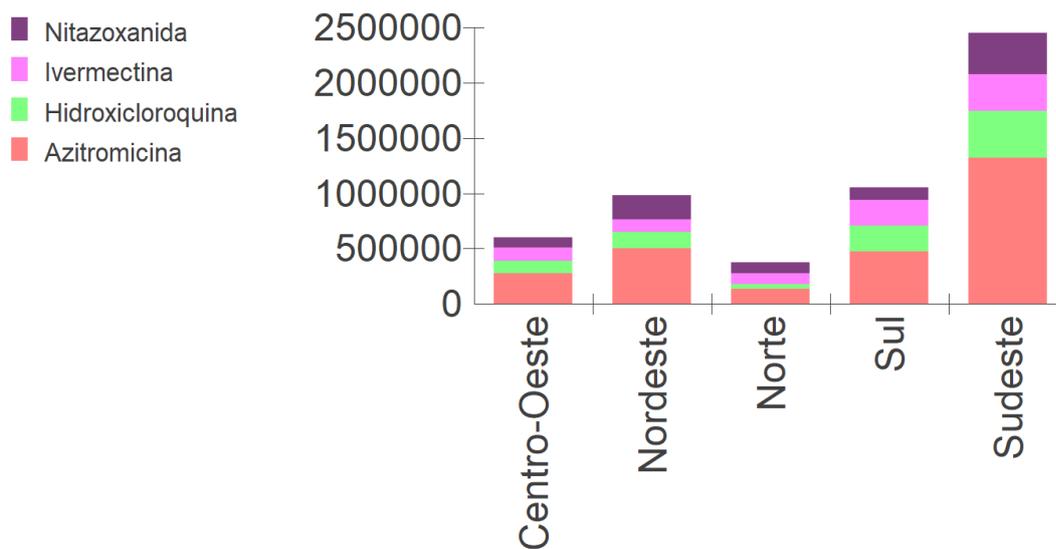
Regiões geográficas	Azitromicina	Hidroxicloroquina	Ivermectina	Nitazoxanida	Total
Centro-Oeste	278842	115324	118457	92031	604654
Goiás	163607	49236	46244	42008	301095
Mato Grosso	44439	9187	8456	18301	80383
Mato Grosso Sul	43068	22068	19509	14910	99555
DF	27728	34833	44248	16812	123621
Nordeste	500487	151516	115951	217662	985616
Maranhão	34036	7976	3614	29496	75122
Piauí	10538	8465	7294	12612	38909
Ceará	77489	27497	14430	43322	162738
Rio Grande do Norte	56074	13002	10636	11728	91440
Pernambuco	75743	25985	18253	35526	163239
Paraíba	79759	16009	15388	18646	50227
Alagoas	30714	7936	4292	17421	60363
Sergipe	24526	9689	7959	8250	57562
Bahia	111608	34957	34085	40661	221311
Norte	135631	40714	100074	102735	379154
Acre	6981	2236	3986	2422	15625
Amazonas	37351	5428	1895	7961	52635
Pará	11668	19318	69315	63545	163846
Rondônia	37603	5347	11294	10326	64570
Roraima	13420	1226	1179	3227	19052
Amapá	13547	2957	191	6906	23601
Tocantins	15061	4202	12214	8348	39825
Sul	477879	229850	232998	111223	1051950
Paraná	198768	69848	46121	54956	369693
Santa Catarina	48699	59379	125298	26851	260227
Rio Grande do Sul	230412	100623	61579	29416	422030
Sudeste	1319360	424774	332011	371854	2447999
Rio de Janeiro	258822	92947	57129	85331	494229
São Paulo	676646	198526	191493	168493	1235158
Minas Gerais	333383	111513	69304	99200	613400
Espírito Santo	50509	21788	14085	18830	105212
Total	2712199	962178	899491	895505	5469373

Fonte: Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC).

Em relação a prevalência de comercialização por regiões do Brasil, azitromicina foi o medicamento mais comercializado em todas as cinco regiões brasileiras no ano de 2020. No Centro-Oeste o segundo medicamento mais comercializado foi a ivermectina (com 118.457 caixas ou frascos vendidos), seguido da hidroxicloroquina (com 115.324) e nitazoxanida (92.031 unidades). Na região Nordeste o segundo medicamento mais vendido foi nitazoxanida (217.662 caixas ou frascos vendidos), seguido de hidroxicloroquina (com 151.516) e ivermectina (com 115.951). No norte do Brasil, depois da azitromicina

o medicamento mais comercializado foi nitazoxanida com 102.735 caixas ou frascos vendidas. No Sul do país o segundo medicamento mais comercializado foi a ivermectina (com 232998) e na região Sudeste o segundo medicamento mais comercializado foi a hidroxicloroquina com (424.774). A representação gráfica da distribuição por regiões brasileiras está evidenciada na Figura 1.

Figura 1. Representação gráfica da prevalência de comercialização dos medicamentos azitromicina, hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida no ano de 2020 de acordo com as regiões geográficas brasileiras.



Fonte: Gráfico gerado pelo programa BioEstat®, versão 5.3.

Foi realizada uma análise adicional comparando a comercialização de azitromicina entre o ano pré-pandêmico de 2019 e pandêmico de 2020 em cada região geográfica brasileira. Houve uma diferença de 94274 de caixas ou frascos vendidas a mais ano de 2020 em comparação ao ano anterior. Maiores aumentos foram encontrados na região Nordeste e Centro-Oeste do país. Houve uma redução na comercialização na região Sudeste. As diferenças de comercialização de azitromicina entre os anos de 2019 e 2020 foi estatisticamente significativa para todas as regiões brasileiras ($p < 0,05$). Os resultados dessa análise estão evidenciados na Tabela 2.

Tabela 2. Comparação de comercialização de azitromicina entre nos anos de 2019 e 2020 nas cinco regiões geográficas brasileiras.

Regiões geográficas	2019	2020	Diferença entre os anos	p-valor*
Centro-Oeste			+116308	<0,0001
Goiás	105885	163607	+57722	
Mato Grosso	27466	44439	+16973	
Mato Grosso Sul	29183	43068	+13885	
DF	0	27728	+27728	
Nordeste			+117422	<0,0001
Maranhão	20257	34036	+13779	
Piauí	9107	10538	+1431	
Ceará	61885	77489	+15604	
Rio Grande do Norte	46102	56074	+9972	
Pernambuco	54661	75743	+21082	
Paraíba	61264	79759	+18495	
Alagoas	17112	30714	+13602	
Sergipe	17095	24526	+7431	
Bahia	95582	111608	+16026	
Norte			+68124	<0,0001
Acre	5067	6981	+1914	
Amazonas	15083	37351	+22268	
Pará	12	11668	+11656	
Rondônia	20536	37603	+17067	
Roraima	4456	13420	+8964	
Amapá	8264	13547	+5283	
Tocantins	14089	15061	+972	
Sul			+101775	<0,0001
Paraná	143320	198768	+55448	
Santa Catarina	10	48699	+48689	
Rio Grande do Sul	232774	230412	-2362	
Sudeste			-309355	<0,0001
Rio de Janeiro	660342	258822	-401520	
São Paulo	588223	676646	+88423	
Minas Gerais	344770	333383	-11387	
Espírito Santo	35380	50509	+15129	
Total	2617925	2712199	+94274	

*Teste de qui-quadrado. Fonte: Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC).

4. Discussão

Os resultados do presente trabalho evidenciaram uma maior comercialização no Brasil do medicamento azitromicina, que é um antibiótico da classe dos macrolídeos que desempenha ação bacteriostática, por meio da ligação ao 23S rRNA da subunidade ribossômica 50S, bloqueando, assim, a síntese proteica pela inibição do passo de transpeptidação/translocação da síntese proteica e pela inibição da montagem da subunidade ribossômica 50S (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Esse medicamento é indicado em infecções causadas por organismos suscetíveis, em infecções do trato respiratório inferior incluindo bronquite e pneumonia, em infecções da pele e tecidos moles, em otite média aguda, infecções do trato respiratório superior incluindo sinusite e faringite/tonsilite e no tratamento de infecções genitais não complicadas devido à *Chlamydia trachomatis* (Ministério da Saúde, 2021)

Ante ao contexto pandêmico, a azitromicina foi largamente prescrita, motivada por propostas de associações farmacológicas com corticoides, antimaláricos, antirretrovirais ou antiparasitários. Devido à sua associação ao mecanismo regulatório de resposta inflamatória e pela atividade imunomoduladora, foi proposta a fim de reduzir, indiretamente, complicações causadas pelo Sars-Cov- 2, na tentativa de evitar infecções secundárias (Galvão, 2021).

Marcolino *et al.* (2021) divulgou os resultados de uma coorte de 2054 pacientes confirmados com o Sars-Cov-2 e internados em 25 hospitais brasileiros, entre março e setembro de 2020, evidenciando que 90% dos pacientes receberam antimicrobianos, sendo o uso de azitromicina observado em 77% dos pacientes internados, o que aponta para um uso excessivo de antibióticos em pacientes com Covid-19 no Brasil.

Todavia, a utilização indiscriminada desse fármaco concorre também para o surgimento da resistência bacteriana, configurando-se como uma das maiores ameaças à saúde pública. Sendo assim, há a preocupação global com a emergência de resistência aos antimicrobianos por envolverem consequências como aumento da morbidade e mortalidade, aumento do período de internação, comprometimento da proteção para pacientes submetidos a procedimentos invasivos, a exemplo de cirurgias e transplantes, limitação de opções terapêuticas para tratamento de infecções bacterianas, como pneumonias, e elevação dos custos financeiros aos sistemas públicos de saúde (ANVISA, 2017; Langford *et al.*, 2021).

Aliado a isso, estão os possíveis efeitos indesejáveis relatados pelo uso da azitromicina, como os distúrbios cardíacos, a exemplo das palpitações e arritmias, incluindo taquicardia ventricular, com destaque para o prolongamento do intervalo QT, que pode ser fatal (Ministério da Saúde, 2021; Galvão, 2021).

Vale destacar que a azitromicina tem sido utilizada de modo associado a hidroxicloroquina como suposto tratamento para pacientes com Sars-cov-2, com a finalidade de evitar precocemente o desenvolvimento de pneumonias secundárias a partir de bactérias oportunistas. Contudo, observou-se que a associação desses princípios ativos pode agravar o quadro de cardiotoxicidade, aumentando a possibilidade de arritmias cardíacas irreversíveis (Imperador *et al.*, 2020).

O segundo medicamento investigado mais comercializado no país foi a hidroxicloroquina, que pertencente à família 4-aminoquinolínico, é indicado no tratamento de doenças autoimunes como lúpus eritematoso discoide crônico, lúpus eritematoso sistêmico em adultos e artrite reumatoide, assim como também para profilaxia e tratamento da malária (Santos *et al.*, 2021).

No que se refere à utilização da hidroxicloroquina para a terapêutica do Sars-Cov-2, os estudos apresentam dados conflitantes. Contudo, atualmente, trabalhos randomizados e multicêntricos, de maiores proporções, como o *Recovery e Solidarity Trial* atestaram não haver efeitos benéficos da hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com Covid-19.

O ensaio clínico randomizado *Recovery (Randomised Evaluation of Covid-19 thERapY)*, iniciado em março de 2020, envolvendo um total de 1.542 pacientes randomizados para hidroxicloroquina comparativamente com 3.132 pacientes randomizados apenas para os cuidados habituais, concluiu que não houve diferença significativa no desfecho primário da mortalidade em 28 dias (25,7% para hidroxicloroquina vs 23,5% dos cuidados habituais, P = 0,10), assim como não houve evidência de efeitos benéficos na duração da internação hospitalar (Kramer *et al.*, 2020).

Paralelamente, o estudo multicêntrico internacional *Solidarity Trial*, coordenado pela Organização Mundial da Saúde-OMS, realizou uma metanálise com a avaliação de 14.000 pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva, mostrou que a cloroquina/hidroxicloroquina não trouxe benefício terapêutico, podendo, inclusive, aumentar o risco de efeitos colaterais graves, de modo que a OMS decidiu, por prudência, suspender provisoriamente os braços do estudo *Solidarity* que utilizavam cloroquina ou hidroxicloroquina (Sociedade Brasileira de Bioética, 2020).

Ainda que, atualmente, não existem evidências científicas conclusivas que comprovem a eficácia da hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19, houve um aumento significativo da procura no Brasil durante a pandemia, estimulada, entre outros motivos, pela ampla divulgação de supostas formas de tratamento para essa doença, todavia, sem os requisitos mínimos científicos de segurança, eficácia ou efetividade (Melo *et al.*, 2021).

Aliado a isso, a prescrição médica, por vezes não baseadas em evidências, e a automedicação ganharam maiores proporções quando o denominado “tratamento precoce” ou “kit- covid”, isto é, combinação de medicamentos sem evidências científicas conclusivas para o uso com essa finalidade, que inclui a hidroxicloroquina ou cloroquina, associada à azitromicina, à ivermectina e à nitazoxanida, além dos suplementos de zinco e das vitaminas C e D, foram divulgados e a utilização incentivada de forma massiva nas mídias sociais por profissionais médicos, autoridades públicas e por páginas oficiais de Secretárias de Saúde, Ministério da Saúde e Governo Federal do Brasil (Melo *et al.*, 2021).

Entre as reações adversas do uso da hidroxicloroquina mais comumente observadas estão diarreias, cefaleias, insônia, fadiga, miopatia, prurido e fotossensibilidade. Em casos mais raros, pode ocorrer dermatite eritemato- bolhosa com evolução para lesões eritemato-bolhosa-descamativas. Além disso, observam-se reações adversas cardíacas, como prolongamento nas ondas QTc, oculares, com elevado risco de perda visual irreversível devido à possibilidade de ocorrência de retinopatias e, também, eventos hematológicos, a exemplo da agranulocitose, anemia aplástica e leucopenia, porém com menor prevalência (Santos *et al.*, 2021).

O terceiro medicamento investigado mais comercializado no Brasil em 2020 foi a ivermectina, um anti-helmíntico indicado no tratamento de vários tipos de infecções parasitárias como: a filariose, escabiose, pediculose, estrogiloidiase intestinal e oncocercose. As reações adversas mais comuns com o uso de ivermectina incluem: vômito náuseas, dor abdominal, diarreia, constipação e falta de disposição, tonturas, tremor, erupções e vertigem, ataques convulsivos, alterações do equilíbrio, dispneia e alterações de sensibilidade (Peña-Silva *et al.*, 2021; ABBOTT Laboratórios do Brasil, 2021).

Em um estudo *in vitro*, publicado em 2020 a ivermectina demonstrou reduzir a replicação do vírus SARS-CoV-2 (Caly *et al.*, 2020), no entanto as evidências atuais sobre a eficácia clínica da ivermectina para o tratamento de pacientes com COVID-19 não são conclusivas e OMS recomenda seu uso apenas para estudos clínicos (WHO, 2020). Um estudo clínico recente desenvolvido por Vallejos em 2021 mostrou que a ivermectina não teve efeito significativo na prevenção da hospitalização de pacientes com COVID-19 e os pacientes que receberam ivermectina necessitaram de suporte ventilatório mecânico invasivo no início do tratamento. A empresa farmacêutica Merck Sharp and Dohme (MSD), que produz a ivermectina, desaconselha seu uso para o tratamento na COVID-19, afirmando que ainda não há evidências de que o medicamento traga benefícios ou seja eficaz no tratamento da doença com base nos estudos pré-clínicos já publicados.

O quarto medicamento investigado mais vendido no Brasil em 2020 foi a nitazoxanida, que é um medicamento antiparasitário, porém apresenta atividade antiviral de amplo espectro, incluindo contra o vírus influenza e vírus da hepatite B e C (Amadi *et al.*, 2002). Em um estudo *in vitro* a nitazoxanida demonstrou inibir a replicação do SARS-CoV-2 (Wang *et al.*, 2020). No entanto, ainda não há evidências robustas de sua segurança ou eficácia como terapia para pacientes com COVID-19. Em um estudo clínico publicado em 2021 em pacientes com COVID-19 leve, a resolução dos sintomas não diferiu entre os grupos de pacientes que usaram nitazoxanida e aqueles que usaram placebo após 5 dias de terapia (Rocco *et al.*, 2021).

5. Conclusão

A partir das informações analisadas no estudo, concluímos que houve um potencial consumo no Brasil dos medicamentos azitromicina, hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida durante a fase mais crítica da pandemia da COVID-19, sobretudo do antibiótico azitromicina. Esses dados servem de alerta para elaborações de estratégias públicas futuras, lideradas

pelas autoridades sanitárias, que instruem adequadamente a população geral e profissionais de saúde sobre os riscos do uso de medicamentos sem segurança e eficácia comprovada contra o SARS- CoV-2.

Referências

- Abbott Laboratórios do Brasil Ltda. Bula do paciente Revectina (ivermectina). (2021). <https://dam.abbott.com/pt-br/documents/pdfs/nossas-bulas/r/BU-15-Revectina-bulade>
- Adebisi, Y. A., Jimoh, N. D., Ogunkola, I. O., Uwizeyimana, T., Olayemi, A. H., Ukor, N. A., & Lucero-Priso, D. E., 3rd (2021). The use of antibiotics in COVID-19 management: a rapid review of national treatment guidelines in 10 African countries. *Tropical medicine and health*, 49(1), 51.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2017). Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde. <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=m6vpZEGtbjw%3D>.
- Alves L. (2021). Brazilian ICUs short of drugs and beds amid COVID-19 surge. *Lancet* (London, England), 397(10283), 1431–1432.
- Alves Neto, U.E., Pires, A.C. (2020) Drogas e medicamentos investigados para o tratamento do COVID-19 J. Health Biol. Sci. (Online); 8(1):1-7.
- Amadi, B., Mwiya, M., Musuku, J., Watuka, A., Sianongo, S., Ayoub, A., & Kelly, P. (2002). Effect of nitazoxanide on morbidity and mortality in Zambian children with cryptosporidiosis: a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England), 360(9343), 1375–1380.
- ANVISA (2020). Estabelecido controle de medicamentos durante pandemia. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_auth%3D1sVB92TX%26p_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D1%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_state_rcv%3D1&_101_assetEntryId=5956620&_101_type=content&_101_groupId=219201&_101_urlTitle=estabelecido-controle-de-medicamentos-durante-pandemia&inheritRedirect=true.
- Ayres, M. & Jr, M. & Ayres, D.L. & Dos Santos, Alex De Assis. (2007). BIOESTAT – aplicações estatísticas nas áreas das Ciências Bio-Médicas.
- Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral research*, 178, 104787
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2021). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Chauhan, V., & Thakur, S. (2021). State of the Globe: The Frenzy of Self-Medication, Cocktail Regimens and Everchanging Guidelines on SARS-CoV-2. *Journal of global infectious diseases*, 13(2), 65–66.
- Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic: World Health Organization World Health Organization, Geneva, Switzerland (2020) <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- ECOVERY Collaborative Group (2021). Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* (London, England), 397(10274), 605–612. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00149-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00149-5)
- Fiolet, T., Guihur, A., Rebeaud, M. E., Mulot, M., Peiffer-Smadja, N., & Mahamat-Saleh, Y. (2021). Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(1), 19–27.
- Food and Drug Administration. FDA Consumer Updates: Why You Should Not Use Ivermectin to Treat or Prevent COVID-19. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/why-you-should-not-use-ivermectin-treat-or-prevent-covid-19>
- Galvão, Izabelli Cristiane da Silva. (2021). Resistência bacteriana: uma investigação genômica baseada em mecanismos de resistência contra a azitromicina (2019-2021). Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal do Rio Grande do Norte.
- Imperador, C. H. L., Espreafico Junior, C. R., Nascimento Antonio, M. V., Chin, C. M., & Bosquesi, P.L. (2020). Cloroquina e hidroxicloroquina associado ao zinco e/ou azitromicina na COVID-19. *Ulakes journal of medicine*, v. 1: Edição Especial Covid-19.
- Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, 2021. COVID-19 Map. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- Kramer, D. G., Cavalcanti Junior, G. B., & Pereira, N. de S. (2020). Hidroxicloroquina: uso potencial em coronavírus? *Revista Contexto & Saúde*, 20(38), 16–21.
- Langford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Soucy, J. R., Westwood, D., Daneman, N., & MacFadden, D. R. (2021). Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 27(4), 520–531.
- Malik, M., Tahir, M. J., Jabbar, R., Ahmed, A., & Hussain, R. (2020). Self-medication during Covid-19 pandemic: challenges and opportunities. *Drugs & therapy perspectives: for rational drug selection and use*, 1–3. Advance online publication.
- Marcolino, M. S., Ziegelmann, P. K., Souza-Silva, M. V., Nascimento, I. J. B., Oliveira, L. M., Monteiro, L. S., & dos Santos, V. B. (2021). Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *International Journal of Infectious Diseases*, 107, 300-310.
- Melo, J.R.R., Duarte, E.C., Moraes, M.V., Fleck, K., Arrais, P.S.D. (2021). Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. *Cad. Saúde Pública* 2021; 37(4):e00053221.

- Ministério da Saúde (2021). Azitromicina para o tratamento de pacientes com COVID-19. <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/notas-tecnicas/nota-tecnica-azitromicina-covid-19>.
- National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Peña-Silva, R., Duffull, S. B., Steer, A. C., Jaramillo-Rincon, S. X., Gwee, A., & Zhu, X. (2021). Pharmacokinetic considerations on the repurposing of ivermectin for treatment of COVID-19. *British journal of clinical pharmacology*, 87(3), 1589–1590.
- Rocco, P., Silva, P. L., Cruz, F. F., Melo-Junior, M., Tierno, P., Moura, M. A., De Oliveira, L., Lima, C. C., Dos Santos, E. A., Junior, W. F., Fernandes, A., Franchini, K. G., Magri, E., de Moraes, N. F., Gonçalves, J., Carbonieri, M. N., Dos Santos, I. S., Paes, N. F., Maciel, P., Rocha, R. P., SARITA-2 investigators (2021). Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *The European respiratory journal*, 58(1), 2003725.
- Ruiz J. (2021). Enhanced antibiotic resistance as a collateral COVID-19 pandemic effect? *The Journal of hospital infection*, 107, 114–115.
- Santos, J. R.M., Monteiro, L., Sousa, S.G., Araújo, B.G. (2021). The risks of hydroxychloroquine self-medication in front of the COVID-19 Pandemic. *Brazilian Journal of Health Review*, 4 (3), 11185-11204.
- Sen-Crowe, B., McKenney, M., & Elkbuli, A. (2021). Medication shortages during the COVID-19 pandemic: Saving more than COVID lives. *The American journal of emergency medicine*, 45, 557–559.
- Sociedade Brasileira de Bioética, 2020. SBB solicita revogação imediata da orientação do Ministério da Saúde sobre uso da cloroquina em pacientes com COVID-19. <https://www.sbbioetica.org.br/Noticia/777/NOTA-PUBLICA-SBB-solicita-revogacao-imediata-da-orientacao-do-Ministerio-da-Saude-sobre-uso-da-cloroquina-em-pacientes-com-COVID-19>.
- Vallejos, J., Zoni, R., Bangher, M., Villamandos, S., Bobadilla, A., Plano, F., Campias, C., Chaparro Campias, E., Medina, M. F., Achinelli, F., Guglielmo, H. A., Ojeda, J., Farizano Salazar, D., Andino, G., Kawerin, P., Dellamea, S., Aquino, A. C., Flores, V., Martemucci, C. N., Martinez, S. M., & Aguirre, M. G. (2021). Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC infectious diseases*, 21(1), 635.
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, 30(3), 269–271.
- WHO (2020). Recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients: World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>.
- Yazdany, J., & Kim, A. (2020). Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know. *Annals of internal medicine*, 172(11), 754–755.