

Uso profilático e farmacoterapêutico da Azitromicina durante a pandemia da Covid-19 e seus riscos à saúde

Prophylactic and pharmacotherapeutic use of Azitromycin during the Covid-19 pandemic and its health risks

Recebido em: 6/1/2024

Aceito em: 12/4/2024

Elaine Ulchak¹, Camila Freitas Oliveira¹

¹Universidade estadual do Centro-Oeste – Departamento de Farmácia
Alameda Élio Antonio Dalla Vecchia, 838 – CEP 85040-167.

E-mail: camilafreoli@gmail.com

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has caused vulnerable health conditions around the world. It achieved rapid viral spread, causing large numbers of infected people and deaths, causing insecurity among health professionals as there was no known and effective pharmacotherapeutic method to combat the new pathology. Therefore, the most sought after and introduced pharmacological measures were the use of drugs, which despite already belonging to known pharmacological classes, at that time had a new therapeutic indication”, thus, one of the most prescribed medications for the treatment of COVID-19 has been Azithromycin. Since azithromycin is an antibiotic and therefore requires a medical prescription for commercialization (RDC 20/2011), the aim of the work was to verify the increase in its irrational use during the Covid-19 pandemic. Therefore, this work proposes a qualitative, descriptive and retrospective analysis of data on the use of azithromycin during the pandemic period. The study collected 114 surveys from volunteers, 70.2% of whom had contracted the disease. Of these, 49.12% used azithromycin as part of their treatment, and 19.30% used it preventively. Varying dosages and superdoses contributed to toxicity and adverse reactions. The study found that inappropriate use of azithromycin, including self-medication, poses a risk to individual and public health, including the emergence of bacterial resistance. Responsible antibiotic use and self-medication are critical, and the pharmaceutical industry has a role in promoting ethical practices and responsible medication use. In conclusion, this study highlights the importance of rational drug use and responsible self-medication practices to minimize adverse reactions and bacterial resistance during the COVID-19 pandemic. Responsible and informed drug use is crucial to prevent the spread of infections and maintain medication effectiveness.

Keywords: COVID-19, pandemic, azithromycin, adverse events.

RESUMO

A pandemia da COVID-19 causou circunstâncias de vulnerabilidade na saúde do mundo todo. Alcançou rápida disseminação viral ocasionando grande números de infectados e óbitos, suscitando insegurança

nos profissionais da saúde por não haver uma farmacoterapêutica conhecida e eficaz no combate à nova patologia. Portanto, as medidas farmacológicas mais buscadas e introduzidas foi a utilização de fármacos, que apesar de já pertencerem a classes farmacológicas conhecidas, nesse momento tiveram nova indicação terapêutica, sendo a Azitromicina um dos medicamentos mais prescritos para o tratamento da COVID-19, visto que é um antibiótico e precisa de prescrição médica para comercialização (RDC 20/2011). O trabalho teve como objetivo verificar o aumento do seu uso irracional durante a pandemia de Covid-19. Assim, este trabalho propõe uma análise qualitativa, descritiva e retrospectiva de dados sobre a utilização da azitromicina durante o período da pandemia. Neste estudo coletou-se 114 questionários, dentre os voluntários 63,2 % foram mulheres e 36,8% homens, desses 70,2% já haviam contraído a doença infecciosa, sendo que 49,12% dos participantes utilizaram esse fármaco como parte do tratamento e 19,30% como forma de prevenção dessa patologia. O questionário demonstrou o uso de posologias variadas e superdoses, o que contribuiu para o surgimento de reações adversas e toxicidade. Conclui-se que a utilização inconsequente de antibióticos e a automedicação trazem riscos para a saúde individual e coletiva, podendo estabelecer resistência de diversas bactérias. Sendo assim, o farmacêutico tem como responsabilidade estar informado e agir com ética para contribuir na promoção de saúde, abrangendo racionalidade da comunidade na utilização de medicamentos.

Palavras-chave: COVID-19; Pandemia; Azitromicina; Evento Adversos.

INTRODUÇÃO

A doença COVID-19 é causada pelo agente viral patológico, Novo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-COV-2), que segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) surgiu em meados de dezembro de 2019, em Wuhan localizada na China (1). Esses casos alcançaram uma rápida propagação, sucedendo 972.640 casos confirmados e 50.325 óbitos no mundo até o mês de abril de 2020 (2); tais registros cresciam exponencialmente, resultando uma rápida disseminação do vírus, conseqüentemente no dia 11 de março de 2020, o diretor geral da OMS Tedros Adhanom, declarou como sendo uma pandemia (3).

O Ministério da Saúde classificou os casos suspeitos para coronavírus pacientes que apresentassem síndrome respiratória aguda grave (SRAG) caracterizada por dispnéia, pressão torácica, cianose, saturação de oxigênio menor que 95%, e síndrome gripal definido como um quadro respiratório agudo, caracterizado pelos sinais e sintomas de febre, dor de garganta, cefaleia, calafrios coriza, tosse, distúrbios gustativos e/ou olfativos (4).

Entretanto, à proporção em que a pandemia rapidamente se espalhou pelo mundo, medidas

farmacoterapêuticas tiveram que ser estudadas e introduzidas com urgência na tentativa de cura, tratamento ou ao menos diminuição da sintomatologia causada pela disseminação viral. Diante disso, a estratégia da reutilização de fármacos já utilizado para outras patologias foi o método mais buscado. Essa medida é a terapêutica mais rápida, consiste em uma técnica que visa testar a eficiência de fármacos já existentes para tratar uma doença nova com urgência, tendo maior agilidade comparado ao desenvolvimento de um novo medicamento, porém exigindo estudos que comprovem eficácia medicamentosa e segurança ao paciente (5).

Entre as classes farmacológicas mais testadas e utilizadas para o tratamento da COVID-19 estão os antimaláricos, antiparasitários e antibióticos (5, 6). Esses medicamentos enquadram-se na classe dos medicamentos antimicrobianos, os antimaláricos são fármacos utilizados para o tratamento infeccioso causada por protozoários do gênero *Plasmodium*. Atualmente, as substâncias utilizadas dessa classe são: cloroquina, hidroxicloroquina, mefloquina e artemisinina. Os antiparasitários é um gênero mais amplo de medicação utilizados para o tratamento de infecções causadas por parasitas, nessa classe enquadram-se medicamentos para

o tratamento de protozoários e helmintos. Medicamentos como a metronidazol e a tinidazol são eficazes contra infecções por protozoários, como a giardíase e a tricomoníase, enquanto a ivermectina, o albendazol e o mebendazol são utilizados como anti-helmínticos (7).

Os antibióticos são uma classe crucial de medicamentos utilizados para tratar e prevenir infecções bacterianas, atuando especificamente contra os agentes patogênicos bacterianos sem afetar significativamente as células humanas. Desde a descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928, os antibióticos revolucionaram o campo da medicina, salvando milhões de vidas ao longo das décadas ao combater eficazmente doenças anteriormente letais, como a tuberculose, a pneumonia, a sífilis e a meningite. Existem várias classes de antibióticos, incluindo penicilinas, cefalosporinas, macrolídeos, tetraciclina e fluoroquinolonas, cada uma atacando as bactérias de maneira diferente, seja inibindo a síntese da parede celular bacteriana, interferindo na síntese proteica, seja impedindo a replicação do DNA bacteriano. O uso correto dos antibióticos é fundamental para preservar sua eficácia; o uso excessivo e inadequado contribui para o crescente problema da resistência aos antibióticos, um desafio global que exige ações coordenadas para o desenvolvimento de novos medicamentos, práticas de prescrição mais prudentes e da conscientização pública sobre o uso responsável desses medicamentos vitais (7).

Durante a pandemia, a Azitromicina emergiu como o antibiótico de maior uso, sendo um azalídeo bacteriostático pertencente à subclasse dos macrolídeos de amplo espectro. Essa medicação é prescrita principalmente para tratar infecções do trato respiratório inferior e doenças sexualmente transmissíveis, incluindo aquelas causadas por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, além de infecções por *Haemophilus ducreyi*. A eficácia da Azitromicina deriva de seu mecanismo de ação, que envolve a ligação reversível a ribossomos bacterianos, inibindo assim a síntese de proteínas necessárias para o crescimento e a reprodução bacteriana (5,7).

Portanto, a sua utilização nos casos de COVID-19 foi implementada justamente na busca de inibição da replicação viral e ação imunomoduladora, na tentativa de diminuir a gravidade dos

casos, sem evidências científicas suficientes que assegurassem essa eficácia. Sua capacidade imunomoduladora é suportada por várias vias, incluindo a supressão da ativação de células T helper CD4+, a redução na produção de citocinas pró-inflamatórias, e a promoção de um fenótipo anti-inflamatório e aumento da apoptose em macrófagos alveolares. Atividade antiviral para tratamento do COVID-19 foi sustentado por meio da ligação a locais específicos na proteína Spike do SARS-CoV-2, interferindo em receptores essenciais para a entrada viral e alterando o pH lisossomal, o que comprometeria a endocitose e a ativação do vírus (8).

Visto que o uso irracional de antibióticos pode levar a resistência microbiana, o presente artigo focou na análise da adesão dos pacientes ao tratamento com azitromicina, além de examinar o uso profilático e indiscriminado desse antibiótico e seus potenciais riscos para a saúde humana, enfatizando o papel fundamental do farmacêutico nesse contexto.

MÉTODO

Este trabalho é um estudo descritivo retrospectivo de dados de fontes primárias, secundárias. Realizou-se um estudo transversal através da coleta de questionários aplicados de maneira on-line, em homens e mulheres com idade mínima de 18 anos e máxima 78 anos, questionários esses que apresentavam um total de 19 perguntas relacionadas à doença COVID-19 e o uso do medicamento Azitromicina durante a pandemia, sendo 11 objetivas e 8 descritivas.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO) sob o parecer número 5.759.301. Os entrevistados precisaram concordar com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme aprovado pelo comitê de ética.

Para participação neste estudo, foram estabelecidos como critérios de inclusão indivíduos com idade superior a 18 anos que apresentaram suspeita ou diagnóstico confirmado de COVID-19. Por outro lado, foram excluídos do estudo aqueles indivíduos que recusaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou que não completaram todas as perguntas do questionário proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dados mais atualizados do mês de fevereiro do ano de 2023, no estado do Paraná, resultaram desde o início da pandemia um total de 2.900.941 casos positivos confirmados de COVID-19 e 45.725 mortes (9). Quantidades bastante impactantes que demonstram a gravidade do vírus, visto que essas informações variam a cada dia que passa.

Estudos indicam que a maior parte de casos positivos para coronavírus na população brasileira ocorreu em mulheres e a taxa de óbitos é maior em homens, pois mulheres têm uma percepção mais rápida dos sintomas relacionados à enfermidade e procuram unidades de saúde nas fases iniciais da infecção, já pessoas do sexo masculino buscam assistência de saúde quando se tem um agravamento da doença, sendo tratamento terapêutico mais limitado em etapas mais graves. Outro fator relacionado são interferências dos níveis de hormônios sexuais circundantes, pois esse tem a capacidade de modular respostas da imunidade inata e adaptativa podendo influenciar a suscetibilidade à infecção por COVID-19 (10).

Neste estudo, a análise percentual dos questionários mostrou que a idade dos voluntários teve uma faixa etária variável, sendo a idade mínima de 18 anos e a máxima de 78 anos, totalizando a participação de 114 pessoas, onde 63,2% foram mulheres e 36,8% homens. Desses 70,2% já haviam contraído a doença infecciosa coronavírus e 29,8% não tinham sido infectados pelo agente patológico viral, indicando que a população em geral encontra-se exposta e vulneráveis a contraírem essa patologia, diante desse aspecto é necessário a utilização de fármacos e medidas preventivas para tratamento da doença.

Todavia, medicamentos para a terapêutica da COVID-19 foram escolhidos pelos pacientes ou prescrito por profissionais da saúde, através de similaridade entre sintomatologia de doenças já estabelecidas, farmacoterapias de escolha para outras infecções virais como a H1N1. Estudos ainda não demonstram eficácia da Azitromicina contra o vírus COVID-19 e apesar de existir algumas vias que suportam o potencial mecanismo de atuação imunomoduladora (8, 11), não foi encontrado muito embasamento teórico sobre seu mecanismo de ação imunomodulador para combate do coronavírus.

No aspecto relacionado ao uso do medicamento Azitromicina durante a farmacoterapia, 49,12% dos participantes utilizaram esse medicamento, 34,21% não usaram e 16,67% não responderam à pergunta. entre o total amostral 19,30% dos voluntários responderam que começaram o tratamento com Azitromicina antes de receber os resultados de seus testes como forma de prevenção da doença. Dos quais 55% do total dos voluntários que utilizaram a medicação com intenção de prevenção e antes de receber o resultado do teste positivo de coronavírus não tiveram acompanhamento médico.

Ainda que tendo um acesso mais difícil comparado a medicamentos isentos de prescrição (MIP) 16% dos voluntários deste estudo utilizaram a Azitromicina sem prescrição médica, com aquisição através de familiares e conhecidos, possuíam a medicação em casa ou compraram em farmácias locais sem receituário. A Azitromicina é classificada como um antibiótico, sendo vigente que essas classes farmacológicas são medicamentos com venda somente sob retenção de receituário médico, em que a resolução RDC 20 de 2011 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) destaca que antimicrobianos devem ser dispensados mediante apresentação de receituário de controle especial em duas vias, onde a primeira via ficará retida na farmácia e a segunda devolvida ao paciente carimbada pelo farmacêutico, essas têm um prazo de validade de 10 dias após emissão médica (12). A legislação determina um controle desses medicamentos, contribuindo para menores riscos futuros de resistência de bactérias a antibióticos e consequentemente dificulta o uso indiscriminado pela população. Sendo ilegal dispensar ou permitir a venda de medicamentos que não esteja de acordo com a lei em vigor, sucedendo contra a conduta ética desses profissionais, respaldado de responsabilidade farmacêutica contribuir para a promoção de saúde, abrangendo racionalidade da comunidade na utilização de medicamentos (13).

Segundo o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), durante a pandemia da COVID-19, dispôs um acréscimo na comercialização da Azitromicina de 30,8%, sendo que em 2019, vendia 12 milhões de caixas e em 2020, as vendas no Brasil aumentaram para mais

de 16 milhões de caixas comercializadas. Essas referências salientam o consumo ampliado desse antimicrobiano, o que contribui para a automedicação e consequentemente a utilização de posologias inadequadas (Tabela I), predispondo riscos de superdosagens podendo levar a intoxicações medicamentosas e reações adversas indesejadas (14).

TABELA I: Posologias e duração da utilização da Azitromicina descritas pelos participantes do trabalho, respectivamente a quantidade de participantes que usaram posologias em comum.

Posologia	Nº de participantes
1 vez por dia durante 3 dias	1
1 vez por dia durante 5 dias	11
1 vez por dia durante 7 dias	2
1 vez por dia durante 8 dias	1
1 vez por dia durante 10 dias	1
1 vez por dia durante 14 dias	1
1 vez por dia durante 15 dias	2
2 vezes por dia durante 3 dias	3
2 vezes por dia durante 4 dias	1
2 vezes por dia durante 5 dias	3
2 vezes por dia durante 7 dias	4
2 vezes por dia durante 14 dias	1
3 vezes por dia durante 5 dias	1
3 vezes por dia durante 7 dias	3

De acordo com recomendações da bula da azitromicina, as indicações posológicas em adultos para o tratamento de doenças sexualmente transmissíveis é uma única dose de 1000mg desta medicação, e para todas as outras demais empregabilidades terapêuticas não se deve ultrapassar uma dosagem máxima recomendada de 1500mg por tratamento, sendo administradas uma dose unitária de 500mg no primeiro dia e nos próximos dias uma posologia de 250 mg até completar 5 dias (15). Neste estudo (**Tabela I**) superdosagens foram utilizadas onde a maior dosagem observada foi de 3 vezes ao dia 500mg de Azitromicina por durante 7 dias, sendo um total de 9 vezes maior que a dose máxima recomendada pela bula. Dosagens altas acarretam toxicidade desse fármaco, con-

sequentemente, levando ao aumento das reações adversas já comuns ao fármaco como: distúrbio sanguíneo, sistema linfático, cardíacos, vasculares, gastrointestinais e hepatobiliares, além disso pode produzir prolongamento do intervalo QT ao eletrocardiograma (15).

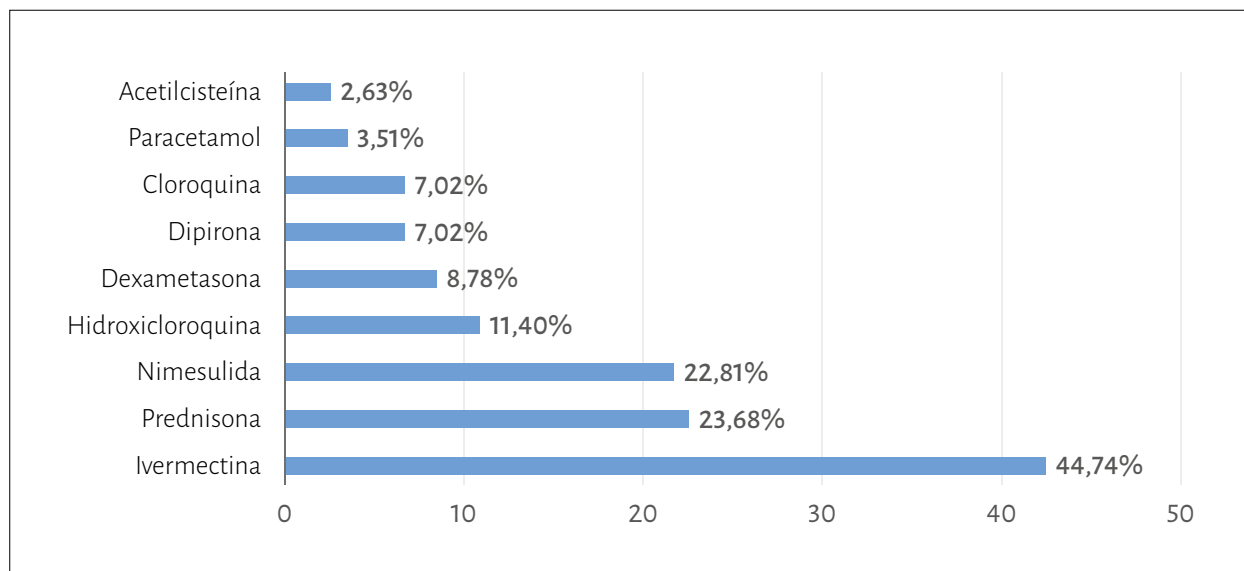
Quando questionados sobre a reação adversa, 20,6% dos indivíduos declararam que apresentaram reações adversas e demonstraram dificuldades para finalizar o tratamento, interrompendo o uso farmacológico, as principais reações relatadas estão descritas na **Tabela II**.

TABELA II: Apresenta as reações adversas desencadeadas pelo uso da Azitromicina, descritas pelos participantes do estudo.

Arritmia
Diarreia
Dores Abdominais
Náusea
Sonolência
Tontura
Vômito

Destacando-se que esse fármaco foi utilizado em associação com outras medicações (**Gráfico I**), o que também contribui para desencadeamento de reações indesejadas e interações farmacológicas. Entre as terapêuticas testadas empiricamente, a associação de Azitromicina com Hidroxicloroquina e/ou Cloroquina foi uma das mais utilizadas. Essa associação está diretamente relacionada à cardiotoxicidade, pois agem como bloqueadores multicanais, inibindo correntes de sódio e cálcio, essas bloqueiam os canais cardíacos de potássio dependentes de voltagem, prolongando a repolarização cardíaca levando a um intervalo QT ampliado, gerando risco aumentado de arritmias e podendo levar a morte súbita cardíaca (15). Ainda foram relatadas doenças gastrointestinais desencadeando quadros de diarreias e patologias hepáticas relacionada a reações adversas a esses medicamentos. A diarreia se deve a modificação da flora normal do intestino, em relação à patologia hepática que causa um aumento das transaminases devido ao aumento do metabolismo hepático (16)

GRÁFICO I: Medicamentos utilizados em associação com a Azitromicina durante o tratamento da doença COVID-19.



Neste estudo pode-se observar a utilização de Dexametasona e Prednisona fármacos com ação anti-inflamatórias e imunossupressoras (**Gráfico I**), salienta-se efeitos favoráveis à utilização dessa classe farmacológica em pacientes que apresentaram quadros de broncoconstrição, por meio do mecanismo de supressão da inflamação pulmonar. Esses fármacos, glicocorticoides, agem como imunossupressores, em parte, por limitar a proliferação clonal de células T helper (Th), assemelhando-se à ação da ciclosporina, por meio da redução na transcrição do gene que codifica a interleucina-2 (IL-2). Além disso, os glicocorticoides reduzem a transcrição de uma vasta gama de genes responsáveis pela produção de citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ), IL-1 e diversas outras interleucinas, afetando tanto a fase de indução quanto à efetora da resposta imune. Isso é acompanhado pelo aumento na síntese e liberação de proteínas com propriedades anti-inflamatórias, como a anexina 1 e inibidores de protease. O mecanismo por trás desses efeitos envolve a inibição de fatores de transcrição chave, incluindo a proteína ativadora-1 e o NF κ B, além da interação do receptor de glicocorticoides ligado a seu ligante no citosol das células-alvo (17).

Devido a esse mecanismo de ação, sabe-se que os glicocorticoides podem acarretar a inibição de respostas imunológicas, deprimindo a eliminação

do patógeno (18). Mesmo assim estudos com glicocorticoides, demonstraram que a utilização dessa classe farmacoterapêutica diminui a taxa de mortalidade significativamente em pacientes hospitalizados que possuíam sintomas por mais de 7 dias e suporte com ventilação mecânica, porém não obtiveram melhoras em pacientes com início de sintomas mais recentes, ainda não há estudos suficientes que esclareçam a eficiência do uso desses medicamentos, todavia, estudos indicam que a utilização de glicocorticoides depende da dosagem correta e estágio da doença, demonstrando que doses elevadas podem ser mais prejudiciais que benéficas, no qual reações adversas estão mais associadas à longa duração do tratamento, sendo contraindicado em pacientes com sintomatologia leve a moderada da doença (19).

Outro dado coletado neste estudo com bastante relevância é a utilização da Ivermectina (**Gráfico I**) onde, 44,74% dos participantes realizaram a utilização desse medicamento. Um estudo desenvolvido por Caly *et al.* (2020) Demonstra que a Ivermectina possui um potencial favorável na terapêutica do coronavírus, contudo nesse experimento uma dosagem equivalente de 50 a 100 vezes maior que concentração máxima no plasma humano foi testada, equivalente a uma dose única de 200 μ g/kg (14 mg em um adulto de 70 kg) (20). Estudos ainda são inconclusivos a respeito da utilização da Ivermectina para o combate à COVID-19, sendo até o momento

desencorajado a utilização desse fármaco por não possuir pesquisas e ensaios clínicos suficientes que comprovem eficácia no combate da patologia. A combinação de Azitromicina e Ivermectina para a farmacoterapêutica da COVID-19 foi uma prática comum em alguns países, apesar da falta de evidências sólidas que apoiem a eficiência dessa terapia combinada. Algumas reações adversas têm sido relatadas com o uso desses medicamentos. Um estudo publicado na revista *Clinical Infectious Diseases* em 2021, analisou a eficácia e a segurança da combinação de Azitromicina e Ivermectina no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19. O estudo descobriu que a associação não melhorou significativamente os desfechos clínicos em pacientes hospitalizados com COVID-19 e foi associada a uma taxa mais alta de eventos adversos, incluindo anormalidades cardíacas e hepáticas (21).

Estudos desenvolvidos por Melo e colaboradores (2021) demonstram que os medicamentos com aumento mais significativos na comercialização nos primeiros meses da pandemia foram Dipirona 54,56% e Paracetamol 77,35%, introduzidos na atenuação dos sintomas iniciais causados pela COVID-19 e como tentativa de fortalecimento do sistema imune aumentaram as vendas de Vitamina C, D, Zinco e Acetilcisteína (16).

Portanto, observa-se associação de várias classes farmacológicas introduzidas para tratamento da COVID-19, onde todas ainda estão sendo estudadas e não possuem evidências conclusivas a respeito da eficácia contra o vírus, mas reduzem aparições

de sintomas causados pela resposta imunológica desencadeada pela patologia, além disso, deve-se destacar a importância de se ter acompanhamento de profissionais da saúde durante o tratamento dessa enfermidade, para que efeitos adversos aos medicamentos e automedicação sejam diminuídos se tendo mais segurança e adesão a farmacoterapêutica introduzida.

CONCLUSÃO

Durante a pandemia da COVID-19, o emprego da Azitromicina ganhou destaque, tanto em contextos profiláticos quanto farmacoterapêuticos, sob a perspectiva de mitigar a propagação viral e aliviar sintomas em pacientes infectados. Este estudo revelou um uso significativo, porém muitas vezes irracional, desse antibiótico, sublinhando a necessidade de práticas de medicação mais responsáveis. O uso extensivo da Azitromicina, guiado em parte pela falta de tratamentos estabelecidos contra a COVID-19, levantou preocupações importantes sobre os riscos de toxicidade, reações adversas, e, crucialmente, o desenvolvimento de resistência bacteriana. A pesquisa destacou a importância da adesão estrita aos critérios de prescrição e consumo consciente de antibióticos, com o objetivo de prevenir implicações negativas tanto para a saúde individual quanto coletiva. Além disso, ressaltou o papel vital dos profissionais da saúde, especialmente farmacêuticos, na educação dos pacientes sobre o uso racional de medicamentos.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da saúde *et al.* O que é covid: Saiba quais são as características gerais da doença causada pelo novo coronavírus, a Covid-19. In: O que é Covid? [S. l.], 8 abr. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br>. Acesso em: 1 ago. 2022.
2. Brasil. Secretaria em Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico: Doença pelo Coronavírus 2019. COVID-19, Vigilância em Saúde – SES MS, p. 1-23, 3 abr. 2020. Disponível em: <file:///D:/Downloads/Boletim%20Epidemiol%C3%B3gico%20Covid19%20%20N%C2%BA%2006.pdf>. Acesso em: 5 ago. 2022.
3. Brasil. Definição de Caso e Notificação: Ministério da Saúde; 12 maio 2021. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/definicao-de-caso-e-notificacao>. Acesso em 13 fev. 2023.
4. Brasil. Fundação Oswaldo Cruz *et al.* Pandemia do novo Coronavírus: Mudança de classificação obriga países a tomarem atitudes preventivas. In: Organização Mundial de Saúde declara pandemia do novo Coronavírus: EBC, 11 mar. 2021. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br>. Acesso em: 1 ago. 2022.

5. Ferreira, L. L. G.; Andricopulo, A.D. Medicamentos e tratamentos para a Covid-19. *Estudos Avançados*. v. 34, n. 100, 2020. <<https://doi.org/10.1590/so103-4014.2020.34100.002>>.
6. Schlagenhauf, P *et al.* Reaproveitamento de antimetabólitos e outros medicamentos para COVID-19. *Medicina de viagem e doenças infecciosas*, v. 34, p. 101658, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.tmaid.2020.101658>
7. Bruton, L., L. *et al.*, As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13ª edição, 2019.
8. Freires, M. S.; Omero, M. R. J. Resistência bacteriana pelo uso indiscriminado da azitromicina frente a Covid-19: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v.11. n. 1, 2022 DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11n1.25035>
9. BRASIL, Governo do Estado do Paraná. Boletim Epidemiológico 12 Fevereiro de 2023. Disponível em < <https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Coronavirus-COVID-19>> Acesso em 12 de Fev de 2023.
10. Mascarello KC *et al.* Hospitalização e morte por COVID-19 e sua relação com determinantes sociais da saúde e morbidades no Espírito Santo: um estudo transversal. *Epidemiologia e serviços de saúde*, v. 30, p. e2020919, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-49742021000300004>
11. Barbosa, KTF *et al.* Interações medicamentosas em prescrições médicas em pacientes acometidos pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave. *Enfermagem em Foco*, v. 12, n. 6, 2021. DOI: <https://doi.org/10.21675/2357-707X.2021.v12.n6.4914>
12. BRASIL AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC nº 20, de 05 de maio de 2011: Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 2011.
13. Conselho Federal de Farmácia. Código de ética da profissão farmacêutica. *Diário Oficial da União*, v. 17, 2004.
14. Gérard A, *et al.* “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopina – vir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: a survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapie* 2020; 75:371-9. DOI: 10.1016/j.therap.2020.05.002
15. Korolkovas, A *et al.* DTC – Dicionário Terapêutico Guanabara 21ª edição, 2015
16. Melo JRR *et al.* Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00053221>.
17. Ritter JM. Rang & Dale Farmacologia. 9ª edição, 2020.
18. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, *et al.* Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;384:693-704. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>
19. Recovery Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>
20. Caly L. *et al.* The fda-approved drug ivermectin inhibits the replication of sars-cov-2 in vitro. *Antiviral Research*, [S.L.], v. 178, p. 104787, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
21. Roman YM. *et al.* Ivermectina para o tratamento da doença de coronavírus 2019: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Clinical Infectious Diseases*, v. 74, n. 6, pág. 1022-1029, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab591>