



Uso irracional de medicamentos e plantas medicinais contra a COVID-19 (SARS-CoV-2): Um problema emergente

Irrational use of medicines and medicinal plants against COVID-19 (SARS-CoV-2): An emerging problem

William Gustavo Lima¹, Bárbara Gatti Cardoso², Daniela Carolina Simião², Juliana Mendes Amorim³, Cristine de Araújo Silva⁴, Júlio César Moreira Brito^{4*}

¹Farmacêutico, Grupo de Estudos Epidemiológicos, Econômicos e Farmacológicos das Arboviroses (EPIFARBO).

²Laboratório de Radioisótopos, Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

³Laboratório de Farmacognosia, Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

⁴Fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Autor correspondente*: Júlio César Moreira de Brito. ORCID: 0000-0003-2794-5680.
Fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. E-mail: juliocmbrito@gmail.com

Recebido: 14/8/20; Aceito: 25/9/20

CITAR: LIMA, W.G.; CARDOSO, B.G.; SIMIÃO, D.C.; AMORIM, J.M.; SILVA, C.A.; BRITO, J.C.M. Uso irracional de medicamentos e plantas medicinais contra a COVID-19 (SARS-CoV-2): Um problema emergente. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 2, n. 3, p. 37-53, 2020. DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.2.3-5>

Resumo

Introdução: A COVID-19 é uma doença viral que tem afetado quase 21 milhões de pessoas em todo o mundo. A letalidade e morbidade considerável, facilidade de contágio e falta de medicamentos específicos contra a COVID-19, tem gerado o medo que intensificou o hábito na população brasileira da automedicação. **Objetivos:** Essa revisão teve por objetivo abordar as questões críticas relacionadas ao uso irracional de medicamentos e plantas medicinais contra a infecção causada pelo novo coronavírus. **Resultados:** a veiculação de *fake News* nas mídias sociais, divulgação de resultados científicos preliminares de maneira irresponsável e escalada das prescrições de medicamentos sem indicação de eficácia comprovada tem impulsionado o uso irracional e indiscriminado de medicamentos e plantas medicinais contra o SARS-CoV-2. Foram constatados aumentos importantes na dispensação de fármacos sem comprovada eficácia clínica contra a COVID-19, especialmente no caso da ivermectina (1,22%), vitamina C (180,01%), hidroxicloroquina (67,93%) e vitamina D (35,56%). Assim, o papel do profissional farmacêutico é essencial na educação em saúde, promoção do uso racional de medicamentos, e acompanhamento farmacoterapêutico dos pacientes com a COVID-19. **Conclusão:** A utilização de medicamentos e plantas medicinais com indicação de eficácia e segurança limitada alcançou um patamar crítico durante a pandemia do SARS-CoV-2. Políticas de promoção do uso racional de medicamentos, fitoterápicos e plantas medicinais devem ser estimuladas a fim de mitigar os riscos inerentes à automedicação nesse período.

Palavras-Chaves: Automedicação; Medicamentos; Fitoterápicos; Plantas medicinais; SARS-CoV-2; COVID-19; Farmacêutico; Pandemia.

Abstract:

Introduction: COVID-19 is a viral disease that has affected almost 21 million people worldwide. The lethality and considerable morbidity, high contagion and lack of specific drugs against COVID-19, has generated fear enhancing the habit of



self-medication by Brazilian people. **Objectives:** This review aims to address critical issues related to the irrational use of medicines and medicinal plants against infection caused by the novel coronavirus. **Results:** The placement of *fake news* on social media, dissemination of preliminary scientific results in an irresponsible manner and escalation of drug prescriptions without proving efficacy has driven the irrational and indiscriminate use of medicines and medicinal plants against SARS-CoV-2. Important increases were observed in the dispensing of drugs without proven clinical efficacy against COVID-19, especially in the case of ivermectin (1,22%), vitamin C (180.01%), hydroxychloroquine (67.93%) and vitamin D (35.56%). Thus, the role of the pharmaceutical professional is essential in health education, promoting the rational use of medicines, and pharmacotherapeutic monitoring of patients with COVID-19. **Conclusion:** The use of medicines and medicinal plants with limited efficacy and safety indication reached a critical level during the SARS-CoV-2 pandemic. Policies to promote the rational use of medicines, herbal medicines and medicinal plants should be encouraged in order to mitigate the risks inherent in self-medication during this period.

Keywords: Irrational use; Self-medication; Medicines; Medicinal plants; SARS-CoV-2; COVID-19; Pharmacist; Pandemic

INTRODUÇÃO

A COVID-19, infecção causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), foi categorizada como pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020 (OPAS & OMS, 2020). Até a data dessa revisão, o SARS-CoV-2 tem infectado mais de 21 milhões de pessoas e causado cerca de 800 mil óbitos ao redor do mundo (OMS, 2020). A COVID-19 manifesta-se principalmente de forma assintomática ou com sintomas leves e autolimitados. Entretanto, uma pequena parcela dos casos pode evoluir para formas graves e potencialmente fatais, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Segundo a OMS, 40% dos casos parecem apresentar doença leve; 40% doença moderada; 15% doença grave; e 5% progredirem para um estado crítico (OPAS & OMS, 2020). Idosos e pessoas com co-morbidades como diabetes, hipertensão, doenças cardíacas e pulmonares podem apresentar formas graves da COVID-19 em maior frequência, devendo esses pacientes ser monitorados com maior cautela pelo sistema de saúde (OPAS & OMS, 2020).

O cenário crítico imposto pela pandemia do novo coronavírus tem impulsionado a busca por estratégias farmacológicas terapêuticas e/ou profiláticas. Entretanto, a utilização de medicamentos nesse cenário ocorre de maneira irracional, sendo que

na maioria dos casos os compostos apresentam pouca ou nenhuma evidência científica atestando sua eficácia contra o SARS-CoV-2. O uso racional requer que os pacientes recebam medicamentos apropriados para suas necessidades clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e com o menor custo para elas e para a comunidade (OMS, 2012). Entretanto, o uso irracional é um dos principais problemas relacionados à farmacoterapia e afeta especialmente os compostos direcionados ao tratamento de doenças infecciosas, como a COVID-19. Como exemplo, aproximadamente 50% das prescrições de medicamentos antimicrobianos no Brasil são feitas inadequadamente, mostrando assim a relevância do problema no país (NICOLINI et al., 2008).

Revisão sistemática recente demonstrou que, em diversos países, medicamentos já registrados e utilizados para outras doenças vêm sendo pesquisados como potenciais fármacos no combate a COVID-19, como: remdesivir, lopinavir/ritonavir, cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HQ) (LIMA et al., 2020). Entretanto, nenhum deles tem demonstrado ser universalmente eficaz e seguro em grandes triagens clínicas controladas e randomizadas (LOTFI et al., 2020). No entanto, a divulgação dos dados e informações de resultados clínicos e de pesquisas científicas prelimi-



nares por meio de redes sociais, mídias eletrônicas e televisivas, bem como a divulgação de *fake news* que cercam esses e outros fármacos, têm contribuído para um aumento alarmante no uso irracional de medicamentos e plantas medicinais durante a pandemia (BRENNEN et al., 2020; O'CONNOR & MURPHY, 2020; ORSO et al., 2020; PENNYCOOK et al., 2020). Como exemplo, o Conselho Federal de Farmácia (CFF) mostrou que a venda da HQ teve um aumento de quase 67,93% de janeiro a março de 2020 em relação ao mesmo período de 2019, a qual certamente foi impulsionada pela corrida às farmácias após a divulgação dos resultados preliminares de uma possível indicação de efeito contra o SARS-CoV-2 (CFF, 2020). Nessa direção, vale lembrar que em muitas farmácias pelo país esse medicamento chegou a ficar em falta, prejudicando quem o utiliza de maneira contínua como os portadores de lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide.

O farmacêutico exerce um papel relevante nesse contexto, o qual pode auxiliar na promoção do uso racional de medicamentos e apresentar orientações concretas e embasadas em evidências científicas sólidas referentes à farmacoterapia da COVID-19. O serviço farmacêutico e a farmácia clínica são preponderante no acompanhamento farmacoterapêutico para a promoção da saúde como um todo e para o uso racional de medicamentos (BARROS et al., 2020). Uma das atividades que acrescentam ao acompanhamento é a farmacovigilância, com o propósito de aumentar a segurança do uso, uma vez que eventos adversos são riscos inerentes ao uso irracional de medicamentos (BRASIL, 2009). Dessa forma, a farmacovigilância atua identificando fatores de risco associados, avaliando a relação risco-benefício, comunicando os resultados encontrados e disseminando informações para aprimoramento da prescrição e regulação dos medicamentos (IVAMA & SOUZA, 2005). Cabe citar, que os erros de medicação constituem a terceira causa de óbito nos EUA (MAKARY & DANIEL, 2016)

e são eventos adversos evitáveis também acompanhados pela farmacovigilância (BRASIL, 2013). Em adição, a utilização demasiada de fitoterápicos e plantas medicinais no contexto da pandemia do novo coronavírus também deve ser levada em consideração. O falso presságio de que os compostos naturais são seguros muitas vezes levam ao consumo de quantidades apreciáveis dessa estratégia terapêutica, o que pode colocar o paciente em risco de interações medicamentosas importantes, reações adversas graves e mesmo intoxicação (REIHANI, 2020).

Nesse contexto, o presente artigo tem como objetivo abordar o emergente problema do uso irracional de medicamentos, fitoterápicos e plantas medicinais contra a COVID-19. As informações constantes nessa revisão visam alertar sobre a importância do trabalho farmacêutico na assistência à saúde e no acompanhamento farmacoterapêutico para promoção do uso racional de medicamentos durante a pandemia.

MÉTODOS

As referências empregadas nessa revisão narrativa foram pesquisadas em bancos de dados internacionais (Pubmed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, e Cochrane Library) e regionais (Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS, e Scielo) até 01 de agosto de 2020. Para a busca nas bases de dados internacionais, descritores na língua inglesa foram definidos usando o *Medical Subject Heading* (MeSH). Os termos "COVID-19" OR "SARS-CoV-2" OR "Coronavirus" foram combinados com as palavras-chaves "Self Medication" OR "Medical Errors" OR "Irrational use of medicines" usando o conector AND entre eles como no exemplo: "COVID-19" AND "Self Medication". Os descritores empregados para a busca nas bases de dados regionais, por sua vez, foram definidos usando os Descritores Virtuais em Saúde (DeCS). Nesse caso os termos "COVID-19" OU "Novo coronavírus" foi combinado usando o bolearador E com "Erros de Medicação" OU "Uso Irracional de Medicamentos".



Estudos que avaliaram a alto-medicação e o uso irracional de medicamentos e plantas medicinais contra a COVID-19 foram incluídos nesta revisão. Dois revisores realizaram pesquisas independentes e incluíram todos os artigos relevantes publicados em inglês, espanhol, ou português, sem restrições de data de publicação. Além disso, todas as referências dos artigos incluídos foram examinadas para identificar potenciais estudos elegíveis que enriqueceriam a revisão. O ClinicalTrials.gov e os sites de autoridades sanitárias do Brasil (e.g., Ministério da Saúde, ANVISA, e Conselhos Regionais e Federal de Farmácia) foram também triados para a obtenção de dados adicionais. Sempre quando necessárias novas buscas foram realizadas, principalmente no Pubmed/MEDLINE, para encontrar artigos investigando aspectos biológicos, farmacológicos, clínicos e/ou epidemiológicos da COVID-19, a fim de auxiliar na discussão e apresentação dos resultados principais.

RESULTADOS

Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Terapêuticos da COVID-19

Em dezembro de 2019, um surto de pneumonia de etiologia desconhecida começou a surgir na cidade de Wuhan, capital de Hubei, província da China (HUANG *et al.*, 2020). A maioria dos pacientes trabalhava ou moravam próximo ao mercado atacadista local de frutos do mar (chamado de mercado de Huanan), onde também eram vendidos animais vivos (CHEN *et al.*, 2020). Devido essa ligação com o surto, as autoridades de saúde pública de Wuhan fecharam esse mercado e no dia 7 de janeiro de 2020, os pesquisadores isolaram o novo coronavírus (inicialmente chamado de 2019-nCoV) (ZHOU *et al.*, 2020). Atualmente, o vírus é referenciado como coronavírus da síndrome respiratória aguda grave do tipo 2 (SARS-CoV-2), por sua grande similaridade com o SARS-CoV, e a doença definida com o acrônimo COVID-19 (GE *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA fita simples de polaridade positiva que apresenta entre 27 e 32 kb de tamanho (CHEN *et al.*, 2020). Na célula hospedeira, o genoma do SARS-CoV-2 codifica uma poliproteína (ORF1ab) envolvida na transcrição e replicação do RNA viral; cinco proteínas estruturais (i.e., envelope (E), membrana (M), nucleocapsídeo (N), *spike* (S), e capsídeo (C)), que formam a partícula viral; e cinco proteínas acessórias (ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF8 e ORF10), envolvidas na fuga do sistema imunológico, patogenicidade e replicação do vírus (SHANG *et al.*, 2020). Estruturalmente o SARS-CoV-2 é formado por um envelope derivado da membrana da célula hospedeira no qual se encontra ancorado as três glicoproteínas de superfície (e.g., proteínas S, M e E). Mais internamente o capsídeo, integralmente formado pela fosfoproteína do capsídeo (C), interage intimamente com o genoma viral auxiliando ativamente nos processos de síntese, replicação e tradução durante ciclo de vida do vírus na célula hospedeira (LIMA *et al.*, 2020; GE *et al.*, 2020) (Figura 1).

Um estudo americano que objetivou avaliar a origem do vírus identificou uma semelhança genética de 96,2% entre o novo coronavírus e alguns membros da família *Coronaviridae* recuperados a partir do morcego-ferradura (*Rhinolophus mehelyi*), sugerindo que esse mamífero seja a fonte primária do SARS-CoV-2. Quanto ao hospedeiro intermediário, foram encontradas duas sub-linhagens do vírus com alta similaridade e identidade genética com o SARS-CoV-2 (85% e 92%) em órgãos de pangolins (*Manis javanica*). Portanto, a hipótese mais plausível é que este seja o animal no qual o vírus pode ter recombinado ou sofrido mutações que garantiram a sua habilidade de infectar humanos (GE *et al.*, 2020). Nessa direção, essas evidências sustentam que a transmissão zoonótica, envolvendo um fluxo unidirecional (morcego → pangolim → homem; Figura 2), seja a provável origem do SARS-CoV-2.

Posteriormente, foi observado um aumento no

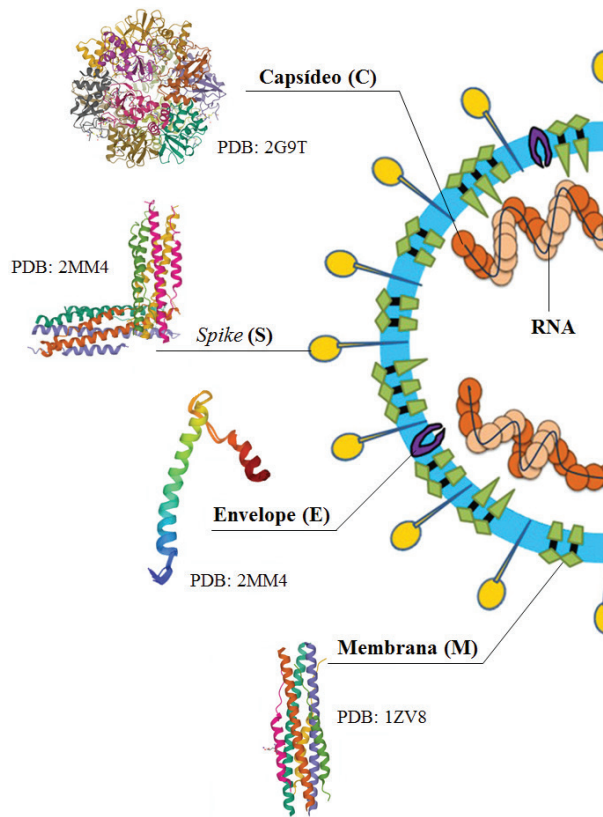


Figura 1: Representação esquemática do novo coronavírus (SARS-CoV-2) destacando a sua composição e a organização das proteínas estruturais (Envelope, Membrana, Spike e Capsídeo). PDB: Protein Data Bank

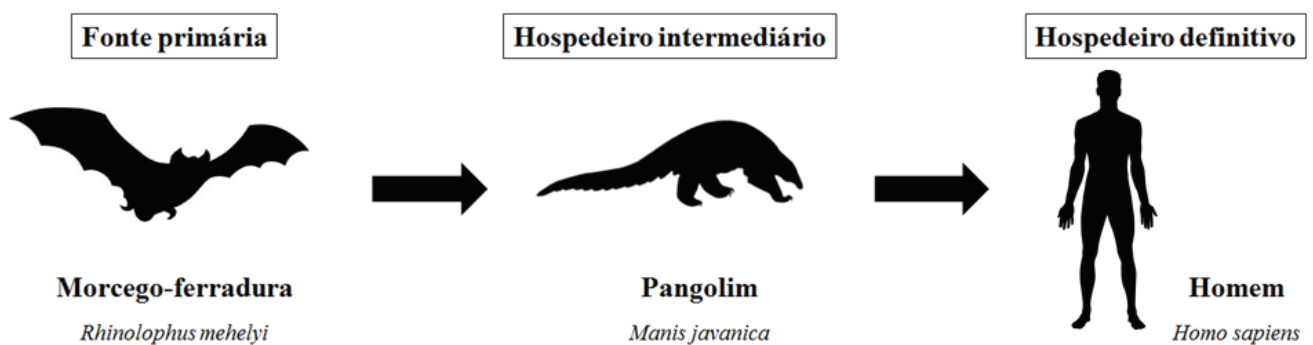


Figura 2: A provável rota de transmissão entre espécies usada para justificar a origem do novo coronavírus (SARS-CoV-2)



número de pacientes infectados sem histórico de exposição à vida selvagem ou de visita à cidade de Wuhan, revelando que o SARS-CoV-2 se adaptou bem ao organismo humano, o que possibilitou a transmissão pessoa a pessoa sem o envolvimento de um hospedeiro intermediário (HUANG *et al.*, 2020). Com base nas investigações epidemiológicas, tornou-se notório que a infecção por SARS-CoV-2 ocorre através da exposição ao vírus por meio do contato com partículas de pessoas infectadas (JIANG *et al.*, 2020; WIT *et al.*, 2020). Além disso, estudos subsequentes também revelaram a presença de partículas virais viáveis, e potencialmente infectantes em superfícies inanimadas, indicando uma rota de transmissão indireta (JIANG *et al.*, 2020). Nessa direção, devido à alta transmissibilidade do novo coronavírus (SARS-CoV-2), foi observada uma rápida disseminação da COVID-19 ao redor do mundo, o que culminou na maior pandemia desde a gripe espanhola (H1N1) entre 1918-1920 (LI *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020).

As primeiras evidências epidemiológicas demonstraram que a idade média dos pacientes infectados foi de 59 anos (variação de 15 a 89), sendo que 56% deles são do sexo masculino, e 51% apresentam doenças crônicas (LI *et al.*, 2020 & CHEN *et al.*, 2020). Entre crianças e adolescentes, de um modo geral, a infecção apresenta-se principalmente na forma assin-

tomática, sendo pouco frequentes complicações graves nessa população (LI *et al.*, 2020 & CHEN *et al.*, 2020). A taxa de transmissão do SARS-CoV-2 no início da pandemia foi em média de 2,2 (IC 95%, 1,4 a 3,9), o que significa que cada portador do vírus pode transmiti-lo para mais de duas outras pessoas (LI *et al.*, 2020). Porém Leung e colaboradores (2020) destacaram que a taxa de transmissão pode ser maior ou menor dependendo da rigidez das medidas de intervenção em Saúde Pública como, distanciamento social e mudanças de comportamento da população (*e.g.*, higiene e o uso de máscaras).

O espectro clínico da infecção por SARS-CoV-2 tem se mostrado amplo, englobando desde infecção assintomática e doença leve do trato respiratório superior à pneumonia viral grave que pode evoluir para morte por insuficiência respiratória aguda ou falência de múltiplos órgãos (LI *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020). O processo clínico inclui a fase de incubação, que leva de 1 a 14 dias (sendo de 3 a 7 dias em média), e a fase sintomática. Nessa última, o paciente pode manifestar principalmente febre, tosse, falta de ar, e dores musculares, além de sintomas menos comuns como confusão, dor de cabeça, dor de garganta, rinorreia, dor no peito, diarreia e náusea/vômito (Tabela 1) (CHEN *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020;

Tabela 1: Principais sintomas em pacientes com a COVID-19 (SARS-CoV-2) (CHEN *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020)

Mais comuns		Menos comuns	
Sintoma	% dos casos	Sintoma	% dos casos
Febre	83-98	Confusão	9
Tosse	59-82	Dor de cabeça	8-9
Falta de ar	31-55	Dor de garganta	5
Dores musculares	11-44	Rinorreia	4
		Dor no peito	2
		Diarreia	2-3
		Náusea e vômito	1



HUANG *et al.*, 2020). Na maioria dos casos a infecção é auto-limitada, entretanto alguns pacientes podem apresentar sintomas graves que requerem internação e cuidado intensivo. Entre as principais complicações, se destacam o choque séptico, SRAG, arritmia, lesão cardíaca, insuficiência respiratória ou renal aguda, e alterações isquêmicas (*e.g.*, equimoses dos dedos das mãos e dos pés, doença intravascular disseminada e tromboembolismo venoso) (CHEN *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020). Segundo Huang (2020), a duração média do início da doença até a primeira admissão hospitalar e o aparecimento da SRAG é de 7 (4 a 8) e 9 (5 a 13) dias, respectivamente. Por sua vez, o tempo médio do início da ventilação mecânica é de 10,5 dias (7 a 14 dias) e da admissão na UTI é de 10,4 dias (8 a 17 dias).

Apesar dos inúmeros esforços realizados para a busca de uma terapia antiviral eficaz e segura contra a COVID-19, ainda não há nenhum medicamento com eficácia comprovada. Sendo assim, faz-se necessário o uso de medicamentos paliativos para controlar os principais sintomas da doença. Além disso, o suporte respiratório nos casos de falência pulmonar por meio do uso de oxigênio de alto fluxo, ventilação mecânica invasiva e não invasiva, e/ou oxigenação extracorpórea por membrana, tem sido uma estratégia valiosa na recuperação de alguns pacientes críticos (HUANG *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020).

Entre as terapias medicamentosas que têm sido empregadas para evitar a progressão da doença, uma das recomendações é o uso de anticorpos monoclonais (*e.g.*, tocilizumabe, eculizumab), imunoglobulinas ou citocinas (*e.g.*, interferon) por via intravenosa, os quais aumentam o tônus antiviral do organismo contra o SARS-CoV-2 (CHEN *et al.*, 2020). Além disso, alguns esteroides, especialmente a dexametasona, têm sido frequentemente empregados contra a SRAG induzida pelo novo coronavírus, objetivando o controle da “tempestade inflamatória” que normalmente envolve os pulmões desses pacientes (HUANG *et al.*, 2020).

A anti-coagulação precoce também tem sido implementada em centros de atendimento a pacientes com a COVID-19, pois tal prática pode reduzir os distúrbios de coagulação que são frequentemente associados à infecção pelo SARS-CoV-2. Portanto, o paciente com COVID-19 anticoagulado tem menor risco de complicações graves como o acidente vascular encefálico, tromboembolismo pulmonar, e coagulação intravascular disseminada. Nesse contexto, a heparina de baixo peso molecular tem sido a escolha mais frequente uma vez que, além de sua atividade na coagulação, esse fármaco também pode apresentar propriedades anti-inflamatórias e antivirais. O efeito antiviral da heparina de baixo peso molecular esta associada a alterações conformacionais na proteína S, a qual é o receptor do SARS-CoV-2 cuja função é a de se ligar a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) na superfície das células hospedeiras permitindo a infecção (WU *et al.*, 2020).

Entretanto, até o momento não há relato de nenhum medicamento específico capaz de tratar ou mesmo evitar a infecção pelo SARS-CoV-2 (LI *et al.*, 2020). Uma alternativa econômica, e que vem ganhando espaço e os holofotes durante a pandemia da COVID-19, é o reposicionamento de fármacos. Essa estratégia permite uma expressiva redução dos custos, otimização do tempo de liberação por órgãos de regulação sanitária, e redução no preço final de novos medicamentos (STYLIANOOU, 2014), pois se baseia no princípio de alocar novos usos para fármacos já disponíveis no mercado. Nessa direção, alguns fármacos já empregados clinicamente para diferentes indicações têm se mostrado promissores contra a COVID-19, e podem assim ser uma esperança na luta contra o SARS-CoV-2 (Tabela 2).

Em adição aos medicamentos tradicionais, o uso de produtos naturais à base de plantas medicinais tem ganhado notoriedade contra a COVID-19. Há milênios países como a China e Coreia do Sul exploram a medicina tradicional a base de produtos naturais



Tabela 2: Atividade *in vitro* e evidencia clínica de medicamentos candidatos ao tratamento da COVID-19

Droga	Indicação clínica	Evidências <i>in vitro</i>	Evidência clínica	Referências
Cloroquina	Antimalárico	Afeta a entrada e liberação do SARS-CoV-2 na célula hospedeira	• Estudo de fase IV	LIU <i>et al.</i> , 2020
Hidroxicloroquina	Antimalárico	Afeta a entrada e liberação do SARS-CoV-2 na célula hospedeira	• Redução da carga viral e melhora da pneumonia associada à COVID-19 • O uso profilático não previne a infecção pelo SARS-CoV-2 » Estudo de fase IV	BOULWARE <i>et al.</i> , 2020; GAUTRET <i>et al.</i> , 2020
Lopinavir/ritonavir	Antirretroviral	Inibe a protease principal do SARS-CoV-2, reduzindo a replicação do vírus na célula hospedeira	• Baixa eficácia clínica • O uso não gera diferença no desfecho clínico de pacientes com a COVID-19 em relação ao cuidado de suporte » Estudo de fase IV	WANG Z <i>et al.</i> , 2020; MO <i>et al.</i> , 2020; CAO <i>et al.</i> , 2020
Umifenovir (Arbidol)	Antiviral (gripe)	Inibição da replicação do SARS-CoV-2	• Redução da carga viral e da pneumonia associada à COVID-19 » Estudo de fase IV	WANG Z <i>et al.</i> , 2020; LANJUAN <i>et al.</i> , 2020; DENG <i>et al.</i> , 2020
Rendesivir	Antiviral (Ebola)	Inibição da replicação e entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira	• Melhora clínica dos sintomas da COVID-19 • Reduz a frequência das complicações graves da doença » Estudo de fase III	WANG M <i>et al.</i> , 2020; GREIN <i>et al.</i> , 2020
Invermectina	Anti-helmíntico	Inibição da replicação do SARS-CoV-2	-	CALY <i>et al.</i> , 2020
Dexametasona	Anti-inflamatório	-	• Redução da mortalidade de pacientes com a COVID-19 • Redução do tempo de ventilação e mortalidade de pacientes com SRAG grave » Estudo de fase III e IV	WHO, <i>et al.</i> 2020. RECOVERY, J <i>et al.</i> , 2020
Azitromicina	Antibiótico (Macrolídeo)	Inibição da replicação do SARS-CoV-2 e redução da viabilidade viral (efeito virucida)	• Adição da azitromicina ao cuidado padrão de pacientes com a COVID-19 não resulta em melhora clínica adicional » Estudo de fase II, III e IV	FURTADO <i>et al.</i> , 2020

• Estudo(s) concluído(s)

» Estudo(s) sendo conduzido(s), segundo o ClinicalTrials.gov.



para tratar doenças infecciosas epidêmicas, como ocorreu contra a gripe aviária e a dengue (MCKEE *et al.*, 2020). Nesse contexto, tem sido relatado que mais de 85% dos pacientes infectados com SARS-CoV-2 na China receberam alguma forma de tratamentos da Medicina Tradicional Chinesa, muitos dos quais levam uma mistura de diferentes plantas endêmicas (WU *et al.*, 2020). Os produtos naturais, pela sua complexa composição química, podem atuar em diferentes etapas da infecção, tais como: entrada na célula hospedeira, replicação, montagem, maturação e liberação das novas partículas virais; além de agirem como imunomodulares, aumentando assim o tônus imunológico contra a COVID-19 (MCKEE *et al.*, 2020).

De maneira geral, a eficácia e segurança de todos os medicamentos e estratégias fitoterapêuticas contra o SARS-CoV-2 precisam ser verificadas por ensaios clínicos controlados, randomizados e multicêntricos que sejam adequadamente projetados. Além disso, medidas de prevenção, como: o distanciamento social, o uso de máscara facial e o fomento de medidas educativas em higiene pessoal são fundamentais para o controle da infecção nas populações, levando a redução de internações nos hospitais e promovendo o achatamento da curva epidêmica.

Uso Irracional de medicamentos contra a COVID-19

Diversas classes medicamentosas mostraram um potencial efeito terapêutico contra o novo coronavírus, como os antitumorais, anticoagulantes, anti-inflamatórios, antimaláricos, e antimicrobianos; sendo que os antivirais, especialmente os antirretrovirais, são os agentes terapêuticos mais frequentemente estudados contra o SARS-CoV-2 (30%) (LIMA *et al.*, 2020). Dentre esses fármacos, a CR, HQ, remdesivir, ivermectina e dexametasona são os candidatos ao reposicionamento contra a COVID-19 mais promissores, sendo que em alguns casos eles são citados em protocolos de tratamento para a pneumonia do novo

coronavírus.

A CR e HQ são fármacos amplamente utilizados no tratamento da malária e doenças autoimunes (como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico). Um estudo chinês mostrou que a CR e a HQ bloqueiam a entrada do SARS-CoV-2 em células Vero E6 *in vitro* a concentração de 2,71 e 4,51 μM , respectivamente (VINCENT *et al.*, 2020; SCHREZENMEIER, DÖRNER, 2020). Esse efeito foi acoplado à habilidade desses agentes antimaláricos em inibirem a ligação da proteína S do vírus com o receptor celular (*i.e.*, ECA2). Em adição, esses fármacos são capazes de inibir os transportadores que acidificam o endossoma no qual o SARS-CoV-2 se encontra após a fase de penetração na célula, etapa essa essencial à infecção porque garante a liberação das partículas virais infecciosas para o interior da célula hospedeira. Após divulgação desses resultados e pressão de autoridades governamentais de países como Brasil e Estados Unidos, houve um aumento descontrolado na demanda por esses medicamentos nas farmácias, chegando a esgotarem em algumas regiões brasileiras (Figura 3). Esse fenômeno de uso irracional em massa, catalisado pelo medo de uma doença emergente e até então pouco conhecida, comprometeu o tratamento contínuo de pacientes com doenças autoimunes (CRFMG, 2020). Frente a isso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) incluiu os medicamentos à base de CR e HQ na lista de substâncias sujeitas à Receita de Controle Especial (RDC Nº 351, DE 20 DE MARÇO DE 2020). O uso indiscriminado da CR e HQ, mesmo sem sua devida confirmação clínica de eficácia para COVID-19, pode trazer riscos consideráveis à saúde do paciente. Sabe-se que além das reações adversas comuns como os efeitos gastrointestinais, esses antimaláricos estão associados à ocorrência de miopatia, efeitos cardiotoxicos e desenvolvimento de cardiomiopatia (SRINIVASA *et al.*, 2017; ABDEL-HAMID *et al.*, 2018; CHATRE *et al.*, 2018; DOGAR *et al.*, 2018). Adicionalmente, CR e HQ são associados

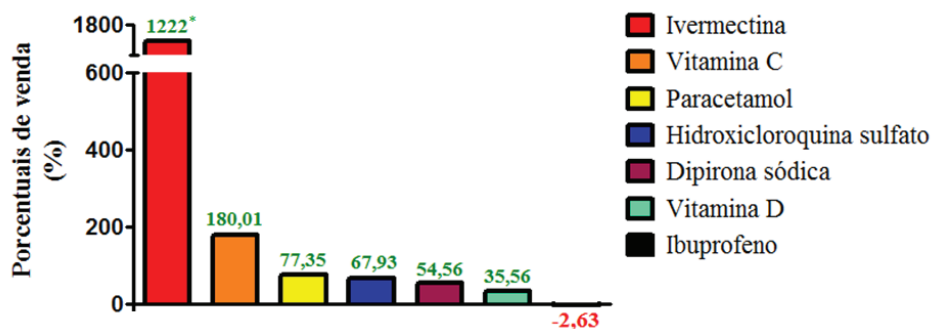


Figura 3: Aumento percentual na venda de medicamentos no Brasil entre Janeiro e Março de 2020, comparado ao mesmo período de 2019 (CRF-RS, 2020). *Os dados da ivermectina são referentes apenas às vendas no mês de Junho de 2020 comparadas a Junho de 2019 (CFF, 2020).

ao desenvolvimento de retinopatia, uma complicação grave devido à inibição sinérgica de enzimas lisossômicas nas células epiteliais da retina (JORGE *et al.*, 2018 SCHREZENMEIER, DÖRNER, 2020). Portanto, a relação risco-benefício deve ser avaliada com muita cautela no que tange o uso desses antimaláricos para a quimioterapia da COVID-19, e as frágeis indicações de eficácia e segurança atualmente disponíveis não sustentam o seu uso em pacientes assintomáticos ou com sintomas leves, e muito menos, entre pacientes ou profissionais de saúde que desejam a quimio-profilaxia da COVID-19.

Outro fármaco com ação antiviral relevante contra o SARS-CoV-2 é o remdesivir, um análogo de nucleosídeo de amplo espectro que foi desenvolvido inicialmente para o tratamento do vírus Ebola (LIMA *et al.*, 2020). O remdesivir demonstrou atividade potente contra o SARS-CoV-2 em células renais, com uma concentração correspondente a metade do efeito máximo (EC_{50}) de 0,77 μ M (WANG *et al.*, 2020). Corroborando com o estudo anteriormente citado, em fevereiro de 2020 foi publicado um relatório onde o primeiro caso de COVID-19 nos EUA tratado com remdesivir obteve melhora clínica dos sintomas (HOLSHUE *et al.*, 2020). Em contraste, em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo conduzido na província de Hubei (China),

o remdesivir não foi associado a benefícios clínicos estatisticamente significativos e eventos adversos foram observados em 66% dos pacientes. Destes, 12% interromperam a medicação por manifestarem eventos adversos graves (WANG *et al.*, 2020). Sendo assim, estudos adicionais são necessários para elucidar o impacto do remdesivir no tratamento da COVID-19, e as frágeis e contrastantes evidências disponíveis até então só sustentam seu uso como um agente compassivo (*e.g.*, usado quando se esgotam todas as outras medidas).

A ivermectina, um agente antiparasitário de amplo espectro, também demonstrou atividade *in vitro* impedindo a replicação viral do SARS-CoV-2. Entretanto, com base em estudo australiano conduzido por CALY e colaboradores (2020), a dose para se alcançar a concentração plasmática necessária à atividade antiviral em humanos é mais de cem vezes a dose usual (CALY *et al.*, 2020). Assim, o efeito terapêutico é condicionado à utilização de grandes quantidades desse fármaco, o que certamente tem implicações importantes no que se refere à segurança dessa terapia. Com base nesse panorama, em abril de 2020 a *Food and Drug Administration* (FDA) emitiu uma declaração relativa ao uso ivermectina contra COVID-19 reforçando que o estudo *in vitro* é usualmente realizado nas fases iniciais do desenvolvimento de novos fármacos,



e que para se comprovar a segurança e eficácia da ivermectina para uso humano contra o COVID-19 são necessários estudos pré-clínicos e clínicos randomizados e controlados (CALY *et al.*, 2020). Entretanto, mesmo com as frágeis evidências de eficácia da ivermectina clinicamente contra a COVID-19, a venda desse medicamento explodiu no Brasil. Só no mês de junho, o mercado farmacêutico vendeu cerca de 8,6 milhões de caixas de ivermectina. Isso representa uma variação percentual de 1222% se comparado as 650 mil unidades vendidas no mesmo mês de 2019. Nessa direção, o volume de junho de 2020 é maior que as vendas somadas de todo ano de 2019, de cerca de 8,2 milhões de caixas (Figura 3) (CFF, 2020). Esse aumento alarmante na venda de ivermectina está principalmente associada à proibição da comercialização da CR e HQ sem receita, o que fez com que esse vermífugo se tornasse o novo alvo da automedicação na tentativa de se prevenir quanto à COVID-19. O aumento da procura pela ivermectina foi tão grande que ela passou a ser considerada a “nova cloroquina”, o que levou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária a incluí-la na categoria de medicamentos submetidos a controle especial no dia 23 de Julho de 2020. Mesmo assim, isso não impediu seu uso de maneira indiscriminada. Segundo levantamento do CFF, nos cinco primeiros meses de 2020, a prescrição médica da ivermectina aumentou 1.921% em comparação com o mesmo período de 2019, o que assegurou seu uso irracional mesmo com a pressão por parte da ANVISA (CFF, 2020).

Recentemente, a Universidade de Oxford (Reino Unido) divulgou os resultados do ensaio clínico RECOVERY (*Randomised Evaluation of Covid-19 Therapy*) que foram promissores em relação ao uso da dexametasona no tratamento da COVID-19. A dexametasona reduziu em um terço as mortes de pacientes em estado grave, e cerca de 20% das mortes de pacientes que recebiam apenas oxigênio (RECOVERY, 2020). Diante desses resultados favoráveis, a OMS

apontou a dexametasona como promissora no tratamento da COVID-19 (WHO, 2020). O estudo RECOVERY demonstrou que entre pacientes que não demandam suporte respiratório, a dexametasona foi similar ao placebo no que se refere aos benefícios terapêuticos e desfechos clínicos. Assim, seu uso deve ser limitado para pacientes com quadros graves ou críticos de COVID-19, e sua utilização em casos leves ou como um medicamento profilático não é recomendável (RECOVERY, 2020). Na contra mão dessa indicação, no entanto, a dispensação da dexametasona também elevou mesmo com o alerta do CFF não recomendando sua busca, tampouco seu uso sem indicação médica e supervisão especializada (CFF, 2020).

Em adição, observou-se um alarmante aumento na venda de medicamentos que foram vinculados a *fake news* relacionados à cura ou prevenção da COVID-19 (Figura 3). Como exemplo, as vendas de vitamina C ou ácido ascórbico, que teve propagado o seu “efeito preventivo” contra o novo coronavírus pelas mídias sociais, aumentaram quase 180% de Janeiro a Março de 2020, em comparação com o mesmo período do ano passado (CRF-RS, 2020). Nesse mesmo sentido, foi também verificado um crescimento de 35,56% no consumo da vitamina D ou colecalciferol, medicamento esse ao qual foi atribuída a capacidade de curar a COVID-19 (CRF-RS, 2020). O conselho também pesquisou a evolução das vendas de medicamentos isentos de prescrição que podem ser indicados para amenizar os sintomas leves da COVID-19. Nesse contexto, as vendas de paracetamol e dipirona aumentaram 77,35% e 54,56%, respectivamente (CFF, 2020). Entretanto, a dispensação do ibuprofeno foi reduzida em quase 3% se comparado ao mesmo período do ano passado, o que pode ser justificado pelo fato de que, por um breve período, esse anti-inflamatório foi relacionado ao agravamento da doença (Figura 3) (CRF-RS, 2020).

Apesar dos resultados promissores de medicamentos contra o SARS-CoV-2, a recuperação clínica



de pacientes com COVID-19 está mais associada a terapias de suporte do que ao uso de agentes antivirais (WANG *et al.*, 2020). Por isso destaca-se a importância de profissionais que promovam a saúde baseado em evidências com o objetivo de corroborar com a prática clínica, auxiliar na tomada de decisão e melhorar a qualidade do cuidado em saúde em tempos de pandemia.

Uso Irracional de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos contra a COVID-19

O uso de plantas medicinais e seus derivados tem sido um aspecto relevante da história da humanidade, incluindo momentos de crises, como a atual pandemia do novo coronavírus. A utilização desses produtos constitui o único recurso terapêutico de um número considerável de comunidades e grupos étnicos em todo o mundo, sobretudo em países em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) mais de 80% da população desses países depende da medicina tradicional, destacando-se o uso de plantas medicinais, para seus cuidados básicos de saúde. Nesse contexto, a OMS orienta que os países membros criem políticas de incentivo ao uso racional de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos (OMS, 1979; JAMSHIDI-KIA *et al.*, 2018;). Infelizmente o número de estudos científicos a cerca da eficácia e segurança de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos ainda é pequeno, sobretudo, considerando sua ampla utilização. A literatura científica escassa sobre o assunto, associada à deficiência na formação de profissionais de saúde sobre a prescrição de plantas medicinais e o manejo de pacientes que as utilizam, contribuem para o uso irracional desses produtos. Durante a pandemia do novo coronavírus essa discussão torna-se ainda mais relevante. A busca desesperada por um tratamento e a crença de que produtos naturais não oferecem riscos, resultam na disseminação de receitas naturais ditas milagrosas, as quais podem trazer sérios riscos à saúde da população, especialmente de pacientes

com menor escolaridade em saúde (REIHANI, 2020).

Plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos, assim como qualquer medicamento, podem provocar efeitos adversos graves, interferir no efeito de medicamentos utilizados concomitantemente, além da possibilidade de causar intoxicações pela presença de contaminantes em produtos de baixa qualidade (REIHANI, 2020). Para além da segurança, o uso irracional de qualquer produto para o tratamento de COVID-19 promove uma falsa sensação de segurança, o que certamente torna-se mais intenso tratando-se das medicinais tradicionais que estão intimamente relacionadas a aspectos culturais, levando a uma possível omissão das medidas de prevenção recomendadas pela OMS (OMS, 2020).

Apesar disso, instituições oficiais tem inadvertidamente recomendado a utilização de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos para o tratamento da COVID-19, sem evidências científicas que suportem a indicação (REIHANI, 2020; YANG, 2020). Órgãos oficiais africanos preconizaram a utilização de uma bebida produzida a partir da planta da Artemísia (*Artemisia annua*) (REIHANI, 2020). A OMS se pronunciou, reafirmando que reconhece os benefícios da medicinal tradicional, complementar e alternativa, mas que qualquer possível tratamento para COVID-19, ainda que derivados de práticas tradicionais devam ser testados quanto à eficácia e segurança de sua utilização (OMS, 2020).

Episódios semelhantes ocorreram na China, epicentro da doença, que apresenta forte componente cultural relacionado ao uso de plantas medicinais dentro da Medicina Tradicional Chinesa. Revisões da literatura apontaram o potencial de diversos produtos a base de plantas medicinais utilizadas no país, porém, os autores concordam que mais estudos devem ser conduzidos para confirmação da eficácia e segurança desses produtos (HUANG *et al.* 2020; PANYOD *et al.* 2020; MIRZAIE *et al.* 2020). Apesar disso, medica-



mentos fitoterápicos foram aprovados para o tratamento de COVID-19 e tem sido recomendado por líderes políticos na China, ainda que não tenham sido submetidos à avaliação por estudos clínicos. Nesse contexto, autores têm destacado os riscos da administração de produtos compostos por associações de várias plantas, comumente utilizados na China, os quais podem apresentar adversos importantes, como quadros graves de hepatotoxicidade (YANG, 2020). Da mesma forma, receitas caseiras difundidas por leigos em redes sociais e até mesmo na mídia, como chás das espécies popularmente conhecidas como hortelã, erva doce, salgueiro, açafraão e canela, isolados ou em associação, não apresentam qualquer evidência de que efetivamente previnam ou tratam a COVID-19 (REIHANI, 2020).

Um exemplo emblemático de notícias espalhadas pelas mídias é a divulgação de que o chá das cascas de espécies do gênero *Chinchona ssp*, popularmente conhecidas como Quina, previnam ou curam a COVID-19, informação que não é suportada por nenhum estudo científico. A notícia provavelmente se deve ao fato de que algumas espécies apresentam em sua composição o alcalóide quinina, cuja estrutura foi utilizada como modelo para o desenvolvimento de antimaláricos sintéticos, incluindo a CQ (MANZALI DE SÁ, 2010).

As Quinas, especialmente as espécies *Cinchona calisaya Wedd.* e *Cinchona succirubra Pav.* foram empregadas no tratamento da malária até o século 18, porém atualmente tem aplicação terapêutica limitada em decorrência, sobretudo, da sua toxicidade. O consumo das cascas da espécie pode causar quadros severos de intoxicação, incluindo uma condição conhecida como chinchonismo, caracterizada por comprometimento auditivo e visual, distúrbios gastrointestinais, dores de cabeça, vertigens e bradicardia. Os efeitos adversos observados limitaram sua aplicação medicinal para o tratamento da malária, ao longo dos anos (GACHELIN *et al.* 2017).

A divulgação dos efeitos das espécies de Quina no Brasil levanta outra questão importante. Embora tenha sido noticiado um movimento para coleta de plantas conhecidas como Quina, principalmente na região Amazônica, para utilização no tratamento da COVID-19, sabe-se que as espécies do gênero *Cinchona* não crescem naturalmente no Brasil. Na verdade, outras espécies que também contém alcalóides e podem acarretar efeitos adversos igualmente graves, são utilizadas popularmente de forma indiscriminada e são confundidas com as quinas verdadeiras (COSENZA *et al.* 2013). Confusões como essa são muito comuns e constituem fator de risco aos pacientes que utilizam plantas medicinais.

Como exposto, é compreensível que a população recorra às medicinais tradicionais neste momento. Porém, é de suma importância que as autoridades políticas e de saúde, com o apoio da mídia e dos profissionais de saúde alertem a população sobre os riscos da automedicação com plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos. Ao mesmo tempo é altamente desejável que sejam investigados o potencial de plantas medicinais e seus constituintes ativos para prevenir e/ou tratar a COVID-19 e que o uso racional desses produtos seja incentivado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A COVID-19 se impôs como o maior desafio de saúde pública dos últimos 100 anos, tendo causado danos econômicos, sociais e políticos como poucas vezes vivenciamos. A sensação de medo gerado pela pandemia certamente influenciou o hábito que já existia na população brasileira de se automedicar, e fez com que a utilização de medicamentos e plantas medicinais com indicação de eficácia e segurança limitada alcançasse um patamar crítico. A divulgação de estudos preliminares e o espalhamento de *fake news* pelas mídias sociais acabaram por incentivar as pessoas a comprarem medicamentos e usarem terapias tradicionais de maneira indiscriminada,



expondo os pacientes a um risco altíssimo. Nessa direção, políticas de promoção do uso racional de medicamentos, fitoterápicos e plantas medicinais devem ser implementadas com urgência para mitigar os riscos inerentes à automedicação.

O farmacêutico possui um papel central na elaboração, divulgação e orientação quanto ao uso racional de medicamentos, fitoterápicos e plantas medicinais. Os Conselhos Federal e Regionais de Farmácia, por meio de atividades ligadas a educação em saúde, vem promovendo campanhas que objetivam desestimular a automedicação contra a COVID-19, e muitas instituições nacionais de ciência e tecnologia (INCTs) têm promovido videoconferências que buscam a discussão referente ao uso racional de plantas medicinal e fitoterápico. Essas atividades têm um impacto ímpar na promoção em saúde e capacitação de profissionais nas linhas de frente do combate ao novo coronavírus, além de serem relevantes para informar a população em relação aos riscos da automedicação. Além do seu importante papel de educação em saúde, o farmacêutico pode auxiliar no estímulo a adesão de medicamentos de uso crônico como anti-diabéticos e anti-hipertensivos, os quais garantem o controle adequado de fatores de risco importantes para os casos graves da COVID-19. Por meio da assistência farmacêutica e de atividades ligadas à farmácia clínica, cabe a esse profissional o dever de os pacientes não somente em relação ao uso da medicação atual, mas também em relação ao senso crítico quanto à utilização irracional de medicamentos e terapias tradicionais contra a COVID-19.

Por fim, vale ressaltar que o uso racional de medicamentos pressupõe que estejam corretos a indicação e o esquema de administração, além de haver ausência de contraindicações. O paciente deve ter condições de receber o tratamento e a dispensação deve estar correta e acompanhada da devida orientação quanto ao descarte, armazenamento, e uso. Além disso, após a dispensação, deve haver acompanhamento

do paciente a fim de minimizar o risco de reações adversas. Todas as etapas que cercam o uso racional de medicamentos só podem ser eficientemente conclusas com o empenho do profissional farmacêutico capacitado e devidamente informado quanto às evidências científicas que estão em constante atualização, especialmente no que se refere à COVID-19. Em adição, a institucionalização para a promoção do uso racional deve ser realizada pelos órgãos de vigilância epidemiológica (VE) e sanitária (VISA) nas três esferas, os quais devem desenvolver ações conjuntas que visem coibir a automedicação. As ações institucionais e o esforço individual dos farmacêuticos envolvidos no cuidado do paciente devem garantir o uso racional de medicamentos contra a COVID-19, promovendo assim à proteção da saúde da população em tempos de pandemia.

AGRADECIMENTOS: Ms. Waleska Stephanie Cruz Nizer por auxílio na revisão gramatical do texto. W.G.L. e J.M.A. agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de doutorado. B.C.G. agradece ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de mestrado. D.C.S. agradece a Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) pela bolsa de mestrado.

Conflito de interesse: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-HAMID, H.; ODDIS, C.V.; LACOMIS, D. Severe hydroxychloroquine myopathy. *Muscle Nerve*. 38(3):1206-1210, 2008
- BARROS, D.S.L.; SILVA, D.L.M.; LEITE, S.N. Serviços farmacêuticos clínicos na atenção primária à saúde do Brasil. *Trab. Educ. Saúde*. 18:1-12, 2020.
- BOULWARE, D.R.; PULLEN, M.F.; BANGDIWALA, A.S.; PASTICK, K.A.; LOFGREN, E.C.; OKAFOR, S.M; et al . A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N. Engl. J. Med*. 383(6):517-525, 2020.
- BRASIL. Portaria No 1.660, de 22 de agosto de 2009. Institui



- o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS. Ministério da Saúde, 2009.
- BRASIL. Portaria No 529, de 1o de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). Ministério da Saúde, 2013.
- BRENNEN, J.S.; SIMON, F.M.; HOWARD, P.N.; NIELSEN, R.K. Types, sources, and claims of Covid-19 misinformation. Reuters Institute, 2020.
- CAO, B.; WANG, Y.; WEN, D.; LIU, W.; WANG, J.; FAN, G.; et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.*, 2020.
- Conselho Regional de Farmácia do Rio Grande do Sul (CRF-RS). Levantamento mostra como o medo da Covid-19 impactou venda de medicamentos. Disponível em: <https://www.crf.rs.org.br/noticias/levantamento-mostra-como-o-medo-da-covid-19-impactou-venda-de-medicamentos>. Acessado em 14 de Agosto de 2020
- Conselho Federal de Farmácia (CFF). Dexametasona não deve ser aplicada sem indicação e supervisão especializada. Disponível em: <http://www.cff.org.br/noticia.php?id=5845>. Acessado em 23 de Junho de 2020.
- Conselho Federal de Farmácia (CFF). CFF alerta sobre risco da ivermectina de uso veterinário em humanos. Disponível em: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5757>. Acessado em 23 de Junho de 2020.
- CHATRE, C.; ROUBILLE, F.; VERNHET, H.; JORGENSEN, C.; PERS, Y. M. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug safety*. 41(10):919-931, 2018.
- CHEN, N.; ZHOU, M.; DONG, X.; QU, J.; GONG, F.; HAN, Y.; YU, T.. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 395(10223): 507-513, 2020.
- COSENZA, G. P.; SOMAVILLA, N. S.; FAGG, C. W.; BRANDÃO, M. G.L. Bitter plants used as substitute of Cinchona spp. (quina) in Brazilian traditional medicine. *J. Ethnopharmacol*. 149:790-796, 2013.
- DE WIT, E.; VAN DOREMALEN, N.; FALZARANO, D.; & MUNSTER, V. J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Rev. Microb*. 14(8): 523, 2016.
- DENG L.; LI C.; ZENG Q.; LIU X.; LI X.; ZHANG H. Arbidol combinado com LPV/r versus LPV/r sozinho contra a doença do vírus corona 2019: um estudo de coorte retrospectivo. *J. Infect*. 81(1): 1-5, 2020.
- DOGAR, M. U.; SHAH, N. N.; ISHTIAQ, S.; SHAH, P. N.; SHAH, P.; MATHEW, S.; VITTORIO, T. J. Hydroxychloroquine-induced restrictive cardiomyopathy: a case report. *Postgrad. Med. J*. 94(1109): 185-186, 2018.
- U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. FDA Letter to Stakeholders: Do Not Use Ivermectin Intended for Animals as Treatment for COVID-19 in Humans. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-ivermectin-intended-animals-treatment-covid-19-humans>. Acessado em 23 de Junho de 2020.
- FURLAN, M.R.; MARTINS, R.C.C.; RODRIGUES, E.; SCALCO, N.; NEGRI, G.; LAGO, J.H.G. Variação dos teores de constituintes voláteis de *Cymbopogon citratus* (DC) Staf, Poaceae, coletados em diferentes regiões do Estado de São Paulo. *Rev. Bras. Farmacogn.*, 20(5): 686-691, 2010.
- FURTADO, R.H.M.; BERWANGER, O.; FONSECA, H.A.; CORRÊA, T.D.; FERRAZ, L.R.; et al. COALITION COVID-19 BRAZIL II INVESTIGATORS. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet* S0140-6736(20):31862-6, 2020.
- GACHELIN, G.; GARNER, P.; FERRONI, E.; TRÖHLER, U.; CHALMERS, I. Evaluating Cinchona bark and quinine for treating and preventing malaria. *J. R. Soc. Med*. 110(2):73-82, 2017.
- GAUTRET, P.; LAGIER, J.C.; PAROLA, P.; HOANG, V.T.; MEDDEB, L.; MAILHE, M.; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 56(1):105949, 2020.
- GE, H.; WANG, X.; YUAN, X.; XIAO, G.; WANG, C.; DENG, T.; XIAO, X. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis*. 1:1-12, 2020.
- GREIN, J.; OHMAGARI, N.; SHIN, D.; DIAZ, G.; ASPERGES, E.; CASTAGNA, A. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N. Engl. J. Med*. 23:1-13, 2020.
- HEIDARY, F.; GHAREBAGHI, R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. *J. Antibiot. (Tokyo)*. 1-10, 2020.
- HOLSHUE, M. L., DEBOLT, C., LINDQUIST, S., LOFY, K. H.,



- WIESMAN, J., BRUCE, H., et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 382(10), 929–936, 2020.
- HUANG, C.; WANG, Y., LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; CHENG, Z. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223): 497-506, 2020.
- HUANG, F, LI, Y, LEUNG, EL.; LIE, X. LIU, K. WANG, Q.; LAN, Y.; LI, X.; YU, H.; CUI, L.; LUO, H.; LUO, L. A review of therapeutic agents and Chinese herbal medicines against SARS-COV-2 (COVID-19). *Pharmacol. Res.* 158:104929, 2020.
- KEYAERTS E.; VIJGE L.; MAES P.; NEYTS J.; VAN RANST M. Inibição in vitro de coronavírus por síndrome respiratória aguda grave por cloroquina. *Biochem. Biophys. Res. Comum.* 323 (1): 264–268, 2004.
- IVAMA, A.M.; SOUZA, N.R. A Importância da farmacovigilância: Monitorização da Segurança dos Medicamentos. *Rev. Fármac. e Med. Instituto Racine*, 34:82–88, 2020.
- JAMSHIDI-KIA.; LORIGOOINI, Z.; AMINI-KHOEIL, H. Medicinal plants: Past history and future perspective. *J. Herbmed. Pharmacol.* 7(1): 1-7, 2018.
- JORGE, A., UNG, C., YOUNG, L. H., MELLES, R. B., CHOI, H. K. Hydroxychloroquine retinopathy - implications of research advances for rheumatology care. *Nat. Rev. Rheumatol.* 14(12):693–703, 2018.
- LI, Q.; GUAN, X.; WU, P.; WANG, X.; ZHOU, L.; TONG, Y.; XING, X. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 380(10), 929–936, 2020.
- LI, T.; LU, H.; ZHANG, W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg. Microb. & Infect.* 9(1): 687-690, 2020.
- LI LANJUAN'S team: Abidol and darunavir can effectively inhibit coronavirus. China News Network. Disponível em: <<http://www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html>>. Acessado em: 04 de Julho de 2020.
- LIMA, W.G.; BRITO, J.C.M.; OVERHAGE, J.; CRUZ NIZER, W.S. The potential of drug repositioning as a short-term strategy for the control and treatment of COVID-19 (SARS-CoV-2): a systematic review. *Arch. Vir.*, 12:1–9, 2020.
- LIU, J.; CAO, R.; XU, M.; WANG, X.; ZHANG, H.; HU, H.; LI, Y.; HU, Z.; ZHONG, W.; WANG, M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 6:16, 2020.
- LEUNG, K.; WU, J.T.; LIU, D.; LEUNG, G.M. First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment. *Lancet*, 2020.
- LOTFI, M., HAMBLIN, M.R. & REZAEI, N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinic. Chim. Act.*, 2020.
- DE SÁ, I. M. A resistência à cloroquina e a busca de antimaláricos entre as décadas de 1960 e 1980. *Hist. Cienc. Saude. Manguinhos.* 18(2): 407-430, 2011.
- MAKARY, M.A.; DANIEL, M. Medical error - the third leading cause of death in the US. *BMJ*, 353:i2139, 2016.
- MCKEE, D.L.; STERNBERG, A.; STANGE, U.; LAUFER, S.; NAUJOKAT, C. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmac. Res.* 104859, 2020.
- MIRZAIE, A.; HAKAJI, M.; DEHKORDI, F. S.; RANJBAR, R.; NOORBAZARGAN, H. A narrative literature review on traditional medicine options for treatment of corona virus disease 2019 (COVID-19). *Complement. Ther. Clin. Pract.* 40:1-8, 2020.
- MO, P.; XING, Y.; XIAO, Y.; DENG, L.; ZHAO, Q.; WANG, H.; et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 5:4, 2020.
- NICOLINI, P., NASCIMENTO, J.W.L., GRECO, K.V. & MENEZES, F.G. de. Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo. *Ciênc. Saúde Col.* 13:689–696, 2020.
- O'CONNOR, C.; MURPHY, M. Going viral: doctors must tackle fake news in the covid-19 pandemic. *BMJ*, 24:m1587, 2020.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. The pursuit of responsible use of medicines: sharing and learning from country experiences. Disponível em: https://www.who.int/medicines/publications/responsible_use/en/. Acessado em 14 de Agosto de 2020.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acessado em 14 de Agosto de 2020.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. International Conference on Primary Health Care (1978 : Alma-Ata, USSR) , World Health Organization & United Nations Children's Fund (UNICEF) . (1978) . Primary health care: report of the International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, USSR, 6-12 September 1978 / jointly sponsored by the World Health Organization and



the United Nations Children's Fund. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39228>. Acessado em 14 de Agosto de 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. WHO welcomes preliminary results about dexamethasone use in treating critically ill COVID-19 patients. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/16-06-2020-who-welcomes-preliminary-results-about-dexamethasone-use-in-treating-critically-ill-covid-19-patients>. Acessado em 23 de Junho de 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. WHO supports scientifically-proven traditional medicine. 2020. Citado em 4 Mai 2020. Disponível em: <https://www.afro.who.int/news/who-supports-scientificallly-proven-traditional-medicine>. Acessado em 14 de Agosto de 2020.

Organização Panamericana de Saúde. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews, Iris. Disponível em: <https://www.paho.org/en/documents/ongoing-living-update-potential-covid-19-therapeutics-summary-rapid-systematic-reviews>. Acessado em 14 de Agosto de 2020.

ORSO, D.; FEDERICI, N.; COPETTI, R.; VETRUGNO, L.; BOVE, T. Infodemic and the spread of fake news in the COVID-19-era. *Eur. J. Emerg. Med.*, 2020.

OXFORD UNIVERSITY. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. Disponível em: https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_v2final.pdf. Acessado em 23 de Junho de 2020.

PANYOD, S.; HO, C.; SHEEN, L. Dietary therapy and herbal medicine for COVID-19 prevention: A review and perspective. *J. Tradit. Complement. Med.* 2020.

PENNYCOOK, G.; MCPHETRES, J.; ZHANG, Y.; LU, J.G.; RAND, D.G. Fighting COVID-19 Misinformation on Social Media: Experimental Evidence for a Scalable Accuracy-Nudge Intervention. *Psychological Sci.*, 2020.

REIHANI, H.; GHASSEMI, M.; MAZER-AMIRSHAHI, M.; ALJOHANI, B. POURMAND, A. Non-evidenced based treatment: An unintended cause of morbidity and mortality related to COVID-19. *S0735-6757(20):30317-X*, 2020.

SHANG, J.; YE, G.; SHI, K.; WAN, Y.; LUO, C.; AIHARA, H.; GENG, Q.; AUERBACH, A.; LI, F. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 581:221–224, 2020.

SCHREZENMEIER E.; DÖRNER T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat. Rev. Rheumatol.* 16(3):155-166, 2020.

SLUYTER, J.D.; HUGHES A.D.; LOWE A.; CAMARGO C.A.JR.; SCRAGG R.K.R. Statin utilisation in a real world setting: a retrospective analysis in relation to arterial and cardiovascular autonomic function. *Pharmac. Res. Perspect.* 4: 6, 2016.

SRINIVASA, A.; TOSOUNIDOU, S.; GORDON, C.; Increased Incidence of Gastrointestinal Side Effects in Patients Taking Hydroxychloroquine: A Brand-related Issue? *J. Rheumatol.* 44(3):398-402, 2017.

THE RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.*, 2020.

VINCENT. M.J.; BERGERON, E.; BENJANNET, S.; ERICKSON, B.R.; ROLLIN, P.E.; KSIAZEK, T.G; SEIDAH, N.G; NICHOL, S.T. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2:69-74, 2005.

YANG, Y. Use of herbal drugs to treat COVID-19 should be with caution. *Lancet*. 395(10238):1689-1690, 2020.

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F.; LIU, X.; ZHANG, J.; ZHAO, Y. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 323(11):1061-1069, 2020.

WANG, M.; CAO, R.; ZHANG, L.; YANG, X.; LIU, J.; XU, M.; SHI, Z.; HU, Z.; ZHONG, W.; XIAO, G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30(3):269–271, 2020.

WANG, Z.; CHEN, X.; LU, Y.; CHEN, F.; ZHANG, W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Bioscience trends* 14(1):64–68, 2020.

WANG, Y.; ZHANG, D.; DU, G.; DU, R.; ZHAO, J.; JIN, Y.; et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*, 395(10236), 1569–1578., 2020.

WU, R.; WANG, L.; KUO, H.C.D.; SHANNAR, A.; PETER, R.; CHOU, P.J.; POIANI, G.J. An update on current therapeutic drugs treating COVID-19. *Cur. Pharmac. Rep.*, 2020.

ZHU, N.; ZHANG, D.; WANG, W.; LI, X.; YANG, B.; SONG, J.; et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 382(8): 727–733, 2020.