

**Potencial toxicológico e uso indiscriminado de antiparasitários em tempos de pandemia  
do SARS-CoV-2: Uma revisão narrativa**

*Toxicological potencial and indiscriminate use of antiparasitics  
at SARS-CoV-2 pandemic times: A narrative review*

---

*Eduarda Dal-Bó Sabaini<sup>1</sup>, Natália Soares Leite<sup>1</sup>, Luiz Antônio Fávero Filho<sup>2</sup>,  
Paola Rocha Gonçalves<sup>2</sup>*

---

<sup>1</sup>Graduandas do Curso de Farmácia, Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

<sup>2</sup>Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Autor para correspondência: Paola Rocha Gonçalves

Universidade Federal do Espírito Santo

Departamento de Ciências da Saúde

Rodovia Governador Mário Covas Km 60, s/n, Litorâneo, CEP 29.932-540

São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Tel: +55 27 3312-1524

Email: [paola.goncalves@ufes.br](mailto:paola.goncalves@ufes.br)

**Submetido em 14/04/2022**

**Aceito em 23/07/2022**

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.v3i2.38057>

## RESUMO

A COVID-19 refere-se a uma síndrome respiratória causada pelo SARS-CoV-2. Este coronavírus é altamente infectocontagioso e propiciou a declaração de pandemia pela Organização Mundial de Saúde. A infecção causada pelo vírus é caracterizada como uma doença emergente e que levou a população a recorrer a farmacoterapias ineficazes e arriscadas. Neste estudo é apresentada uma revisão narrativa com uma análise sobre mecanismos de ação e efeitos tóxicos de antiparasitários utilizados no combate ao SARS-CoV-2: cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida e, a relação com o uso irracional destes fármacos. Assim, foi utilizado como recurso de pesquisa: SciELO, LILACS, PubMed, Google acadêmico entre os meses de junho de 2021 a março de 2022; tendo como descritores: “COVID-19”, “coronavirus”, “off-label”, “adverse effects”, “antiparasitic”, “ivermectin”, “chloroquine”, “hydroxychloroquine”, “nitazoxanide”, “overdose”, “self-medication”, “toxicology”. Na análise foi identificado que estes fármacos têm mecanismos de ação e finalidade terapêutica já consolidada, sendo seguros nas doses e destinação prevista em bula; entretanto, o seu uso inadequado pode ocasionar cardiotoxicidade, ototoxicidade e hepatotoxicidade e, quando associados, podem desencadear interações medicamentosas potencialmente tóxicas. Inicialmente, a estratégia de utilizar estes antiparasitários foi importante e promissora dentro da busca urgente por fármacos para tratamentos e profilaxia de uma doença recém-descoberta. Porém, a literatura técnica disponível não evidencia consistência científica quanto ao uso seguro destas drogas para a COVID-19. Mesmo contrário à ciência, em 2020 foi identificado uso indiscriminado destes medicamentos, relacionado à demasiada prática de automedicação e de prescrição off label realizada de forma equivocada, indicando um grave problema na saúde pública brasileira.

**Palavras-chave:** Cloroquina. Hidroxicloroquina. Ivermectina. Nitazoxanida. COVID-19.

## ASBTRACT

COVID-19 refers to a respiratory syndrome caused by SARS-CoV-2. This coronavirus is highly infectious and led to the declaration of a pandemic by the World Health Organization. The infection caused by the virus is characterized as an emerging disease that has led the population to resort to ineffective and risky pharmacotherapies. This study presents a narrative review with an analysis of mechanisms of action and toxic effects of antiparasitic drugs used to combat SARS-CoV-2: chloroquine, hydroxychloroquine, ivermectin and nitazoxanide and the relationship with the irrational use of these drugs. The following research resources were used: SciELO, LILACS, PubMed, Google academic between the months of June 2021 to March 2022; having as descriptors: “COVID-19”, “coronavirus”, “off-label”, “adverse effects”, “antiparasitic”, “ivermectin”, “chloroquine”, “hydroxychloroquine”, “nitazoxanide”, “overdose”, “self-medication”, “toxicology”. In the analysis, it was identified that these drugs have mechanisms of action and therapeutic purpose already consolidated, being safe in the doses and destination foreseen in the package insert; however, its inappropriate use can cause cardiotoxicity, ototoxicity and hepatotoxicity and, when associated, can trigger potentially toxic drug interactions. Initially, the strategy of using these antiparasitics was important and promising within the urgent search for drugs for the treatment and prophylaxis of a newly discovered disease. However, the available technical literature doesn't show scientific consistency regarding the safe use it for COVID-19. Wrong way to science, in 2020 the indiscriminate use of these drugs was identified, related to the excessive practice of self-medication and off-label prescription carried out in a wrong way, indicating a serious problem in Brazilian public health.

**Keywords:** Hydroxychloroquine. Chloroquine. Ivermectin. Nitazoxanide. COVID-19.

*Health and Biosciences*, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

## INTRODUÇÃO

A COVID-19 (“coronavírus disease 2019”) é uma doença infecciosa ocasionada pelo SARS-CoV-2, uma cepa de coronavírus inicialmente identificada, em dezembro de 2019, em moradores da cidade de Wuhan, na China. Essa doença é apresentada como uma síndrome respiratória, transmitida por meio de gotículas ou secreções respiratórias liberadas pelo ar expirado e, que devido a presença do coronavírus, são capazes de contaminar superfícies, animais e, principalmente, os seres humanos. Com isto, pela sua rápida e fácil transmissão, a contaminação viral foi difundida de forma vertiginosa por todos os continentes e, em março de 2020, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) declarou pandemia do novo coronavírus (ZHU et al., 2020; OPAS, 2020a; OPAS, 2020b).

A infecção causada pelo SARS-CoV-2 é caracterizada como uma doença emergente e devido à esperança no restabelecimento das condições de saúde, levou a população a recorrer a métodos de tratamento ineficazes, seja pela falta de informação ou muitas vezes, por informações ludibriadoras pautadas em pesquisas sem embasamento científico ou clínico, favorecendo ao uso irracional de medicamentos devido à automedicação (GRISOTTI, 2016; CAVALHEIRO & UNGARI, 2020).

De acordo com a World Health Organization (WHO)/ Organização Mundial de Saúde (OMS) (1998), a automedicação é uma prática caracterizada pela seleção e uso de medicamentos para tratar sintomas ou doenças autodiagnosticadas. Dessa forma, quando é realizada de maneira inadequada, seja pelo uso indiscriminado de medicamentos ou pela prescrição off label, pode ocasionar efeitos indesejáveis, enfermidades iatrogênicas, mascaramento de doenças evolutivas e o aumento de custos para o paciente e para o sistema de saúde.

A utilização de medicamentos off label se dá quando a finalidade ou prescrição do medicamento se difere daquelas informações e indicações descritas em bula que são aprovadas pela autoridade sanitária (NOBRE, 2013), e embora seja uma prática que exponha um caminho inovador, nela está agregada grande preocupação quanto aos seus riscos. No Brasil, este tipo de prescrição não é recomendado, por não possuir informações compatíveis com aquelas registradas e autorizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), junto ao Ministério da Saúde. A autorização para o uso de determinado medicamento só deve ser realizada mediante comprovação científica quanto a sua eficácia e segurança, para uma determinada finalidade terapêutica específica (SILVA & ABREU, 2021; ANVISA, 2022).

Mesmo sem a recomendação da ANVISA, ao longo da pandemia, no Brasil, o consumo indiscriminado ou por prescrição off label de alguns fármacos aumentou consideravelmente em virtude da utilização do chamado “kit-covid” que incluiu, dentre outros medicamentos, os seguintes antiparasitários: hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina e nitazoxanida, os quais foram indicados de forma ostensiva para o tratamento precoce da COVID-19. Entretanto, apesar do uso massivo destes fármacos, já é conhecida a escassez de estudos conclusivos que comprovem a segurança e a eficácia destas terapias medicamentosas para a referida patologia (MELO et al., 2021a).

Embora tenha sido considerado o uso destes medicamentos, a OMS (2020a) não recomendou a utilização da ivermectina para outros fins distintos daqueles para os quais seu uso é autorizado, incluindo infecções por *Onchocerca volvulus* e *Sarcoptes scabiei*. Ainda neste sentido, a OMS acrescentou que o fármaco não deve ser utilizado combinado à hidroxicloroquina e cloroquina e, neste rol de recomendações, também foi incluída a nitazoxanida que, de acordo com as especificações contidas na bula, é indicada apenas para uso como antiparasitário, não sendo recomendável sua utilização para finalidades que não estão nela contidas.

Contrário às finalidades terapêuticas preconizadas nas bulas (Tabela 1), por conta da pandemia de COVID-19, no ano de 2020 o mundo sofreu uma revolução em todos os seus paradigmas para o uso destes antiparasitários que tiveram aumento expressivo nas suas vendas. A explicação: a crença de que esses fármacos foram considerados milagrosos, indicados para prevenir ou curar a infecção pelo SARS-CoV-2 (CFF, 2021a).

**Tabela 1.** Antiparasitários, fins terapêuticos e patógenos, segundo bulário profissional, ANVISA (2022).

<b>Antiparasitário</b>	<b>Finalidade Terapêutica</b>	<b>Agente etiológico</b>
Cloroquina	Malária	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>Plasmodium ovale</i> , <i>Plasmodium malarie</i>
	Amebíase hepática	<i>Entamoeba histolytica</i>
	Artrite reumatoide; Lúpus eritematoso sistêmico; Lúpus discoide; Sarcoidose; Doenças de fotossensibilidade: porfiria cutânea tardia, erupções polimórficas graves desencadeadas pela luz.	*****
Hidroxicloroquina	Malária	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>Plasmodium ovale</i> , <i>Plasmodium malarie</i>
	Afecções reumáticas e dermatológicas; Artrite reumatoide; Artrite reumatoide juvenil; - Lúpus eritematoso sistêmico; Lúpus eritematoso discoide; Condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela luz solar.	*****
Ivermectina	Estrongiloidíase	<i>Strongyloides stercoralis</i>
	Oncocercose	<i>Onchocerca volvulus</i>
	Filariose	<i>Wuchereria bancrofti</i>
	Ascariíase	<i>Ascaris lumbricoides</i>
	Escabiose	<i>Sarcoptes scabiei</i>
Nitazoxanida	Pediculose	<i>Pediculus humanus capitis</i>
	Gastroenterites virais	rotavírus e norovírus
	Helmintíases	Nematódeos, Cestódeos e Trematódeos, como: <i>Enterobius vermicularis</i> , <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i> , <i>Trichuris trichiura</i> , <i>Taenia</i> sp. e <i>Hymenolepis nana</i>
	Amebíase	<i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Entamoeba dispar</i>
	Giardíase	<i>Giardia lamblia</i> , <i>Giardia intestinalis</i>
	Criptosporidíase	<i>Cryptosporidium parvum</i>
	Blastocistose,	<i>Blastocystis hominis</i>
	Balantidíase	<i>Balantidium coli</i>
Isosporíase	<i>Isospora belli</i>	

Diante do exposto, considerando a provável inibição da replicação do vírus SARS-CoV-2, pelo uso desses medicamentos, com a pouca ou nenhuma confirmação de benefício para a COVID-19, o presente estudo teve como objetivo a avaliação de evidências científicas

existentes sobre os mecanismos de ação e toxicidade da hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina e nitazoxanida, correlacionado a efetividade destes medicamentos e adequação do uso nos tratamentos das infecções pelo coronavírus.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata de uma revisão narrativa da literatura de dados obtidos a partir das fontes disponíveis da literatura científica, com acesso livre e gratuito e, teve como perguntas direcionadoras: “Quais são os mecanismos de ação, qual é a efetividade e a toxicidade dos antiparasitários e como atuam na COVID-19?”. Perante as perguntas foi estabelecida a estratégia “PICO” (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007), sendo: P (population): pacientes que fizeram o uso de cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina ou nitazoxanida; I (interventions): cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida na COVID-19; C (control): qualquer outro tratamento ativo ou nenhuma intervenção para COVID-19; O (outcomes): efetividade ou não efetividade e toxicidade.

A busca bibliográfica foi realizada nos principais bancos de dados: SciELO, LILACS, PUBMED e Google acadêmico. Esse levantamento foi realizado no período entre os meses de junho de 2021 a março de 2022. O PubMed foi utilizado para os descritores “COVID-19”, “coronavirus”, “off-label”, “adverse effects”, “antiparasitic”, “ivermectin”, “chloroquine”, “hydroxychloroquine”, “nitazoxanide”, “overdose”, “self-medication”, “toxicology”, empregados em diferentes arranjos, utilizando os operadores booleanos “OR” e “AND”.

Para a confecção deste texto foram considerados artigos científicos em português e inglês que evidenciavam tratamento das infecções pelo SARS-CoV-2, por meio do uso de hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina e nitazoxanida, ressaltando os aspectos toxicológicos e a importância da ampliação dos estudos científicos para segurança no uso desses fármacos na COVID-19. Como critério de inclusão para a seleção do estudo, foi considerada: abordagem na temática pesquisada; resposta à pergunta direcionadora. Para esta pesquisa, não foi considerado recorte temporal e estudos duplicados foram considerados somente uma vez. Ainda, foram excluídos os trabalhos científicos que não apresentaram uma descrição do uso dos antiparasitários e relação com a sua toxicidade ou, que não possibilitaram uma relação direta com a composição textual desta revisão. Por fim, para a elaboração e argumentação do presente estudo foram utilizados 38 artigos científicos, 5 websites, 5 livros e 1 monografia.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a composição deste trabalho foram utilizadas as fontes bibliográficas elencadas na Tabela 2, consistindo de material atualizado e de origem confiável, o que deu sustentação para a construção do corpo textual desta revisão narrativa.

**Tabela 2.** Material bibliográfico utilizado nesta revisão.

ARTIGOS		
Primeiro Autor	Periódico	Ano
ANDRADE, E.A	<i>Brazilian Journal of Development</i>	2021
BASTOS, K.Z.C.	<i>Research, Society and Development</i>	2020
BELAYNEH A.	<i>Research and Reports in Tropical Medicine</i>	2020
BRAGA, D.A.O.	Encontro de Extensão, Docência e Iniciação Científica	2016
CANGA, G.A.	Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientist	2008
CALELLO, D.P.	<i>Medical Toxicology</i>	2022
CALY, L.	<i>Antiviral Research</i>	2020
CAVALHEIRO, A.H.	<i>Revista Qualidade HC</i>	2020
COSTA, I.B.S.S.	<i>Arquivos Brasileiros de Cardiologia</i>	2020
DONG, M.	<i>Biomedicine and Pharmacotherapy</i>	2020
FIGUEIREDO, B.Q.	<i>Research, Society and Development</i>	2022
GAUTRET, P.	<i>International Journal Antimicrobial Agents</i>	2020
GRAM, K.R.S.	<i>Revista Pulmão RJ</i>	2003
GRISOTTI, M.	<i>Revista de Ciências Sociais</i>	2016
GUO, Y.R.	<i>Military Medical Research</i>	2020
IMOTO, A.M.	<i>Com Ciências e Saúde</i>	2020
LIU, J.	<i>Cell Discovery</i>	2020
MALLHI, T.H.	<i>Journal of College of Physicians Surgeons Pakistan</i>	2020
MATTOS, A.F.	<i>Ensaio e Ciência</i>	2021
MELO, J.R.R.	<i>Cadernos de Saúde Pública</i>	2021a
MELO, J.R.R.	<i>Cadernos de Saúde Pública</i>	2021b
MENEZES, C.R.	<i>Journal Health and Biological Sciences</i>	2020
MERCURO, N.J.	<i>JAMA Cardiology</i>	2020
MOLENTO, M.B.	<i>One Health</i>	2021
MOMEKOV, G.	<i>Biotechnology and Biotechnological Equipament</i>	2020
MORETI, G.V.	<i>Brazilian Journal of Health Review</i>	2021
NETO, M.	<i>Cogitare enfermagem</i>	2020
NOBRE, P.F.S.	<i>Ciência e Saúde Coletiva</i>	2013
OLIVEIRA-FILHO, A.D.	<i>Research, Society and Development</i>	2021
PASTRIAN-SOTO, G.	<i>International Journal of Odontostomatology</i>	2020
PAUMGARTTEN, F.J.R.	<i>Ciência e Saúde Coletiva</i>	2020
PERSON, O.C.	<i>Scielo Preprints</i>	2021
SANTOS, C.M.C.	<i>Revista Latino-America</i>	2007
SILVA, J.B.	<i>Scientific Electronic Archives</i>	2021
SILVA, M.E.H.	<i>Revista JRG de Estudos Acadêmicos</i>	2021
TANNI, S.E.	<i>Journal Brasileiro de Pneumologia</i>	2021
TEMPLE, C.	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2021
ZHU, N.	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2020
WEBSITES		
Fonte	Endereço Eletrônico	Ano de consulta
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)	<a href="https://www.gov.br/anvisa/pt-br">https://www.gov.br/anvisa/pt-br</a>	2022
Biblioteca virtual em saúde (BVS)	<a href="https://bvsalud.org/">https://bvsalud.org/</a>	2022
Conselho Federal de Farmácia (CFF)	<a href="https://www.cff.org.br/">https://www.cff.org.br/</a>	2021/2022
Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS)	<a href="https://www.paho.org/pt">https://www.paho.org/pt</a>	2021
World Health Organization (WHO)	<a href="https://www.who.int/">https://www.who.int/</a>	2022

Continua...

<b>LIVRO</b>		
<b>Primeiro Autor</b>	<b>Nome da Obra</b>	<b>Ano</b>
BRUNTON, L.L.	<i>Goodman &amp; Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica</i>	2012
GOLAN, D.E.	<i>Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia</i>	2014
KATZUNG, B.G.	<i>Farmacologia Básica e Clínica</i>	2017
NEVES, D.P.	<i>Parasitologia Humana</i>	2012
RANG HP	<i>Farmacologia</i>	2012
<b>MONOGRAFIA</b>		
<b>Primeiro Autor</b>	<b>Origem</b>	<b>Ano</b>
LIMA, V.M.	Bacharelado em Farmácia (Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP)	2019

## SARS-COV-2 E COVID-19

Altamente transmissível, por meio do contato com superfícies ou por pessoas infectadas, o SARS-CoV-2 pode causar a COVID-19 que é uma doença que acomete principalmente o sistema respiratório, apresentando em sua sintomatologia inúmeros sintomas, dentre eles: febre, tosse seca, cansaço, perda de olfato e paladar, diarreia, dores de cabeça e na garganta (ZHU et al., 2020).

O mecanismo de multiplicação deste vírus na célula hospedeira humana tem início a partir da sua ligação ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), presente na superfície celular. Esse processo ocorre pela proteína Spike (S) que é clivada pela enzima serinoprotease transmembrana II humana (TMPRSS2), permitindo a interação com o receptor. A proteína S possui duas subunidades (S1 e S2), sendo S1 responsável por interagir com ECA2 e, S2 por estabelecer a fusão entre a membrana do vírus e da célula hospedeira, facilitando a endocitose (GUO et al., 2020, DONG et al., 2020).

A Figura 1 demonstra o ciclo de replicação do SARS-CoV-2: a partir da entrada no citoplasma da célula hospedeira, o genoma RNA viral é liberado, transcrito e traduzido em proteínas fundamentais para a elaboração das principais proteínas estruturais do vírus, como a proteína S, as quais são biossintetizadas no retículo endoplasmático (RE) e levadas para o complexo de golgi. Neste compartimento celular, as proteínas são montadas com o nucleocapsídeo, originando uma nova partícula viral que por fim é liberada da célula infectada (PASTRIAN-SOTO, 2020).

## O USO DE ANTIPARASITÁRIOS E A COVID-19

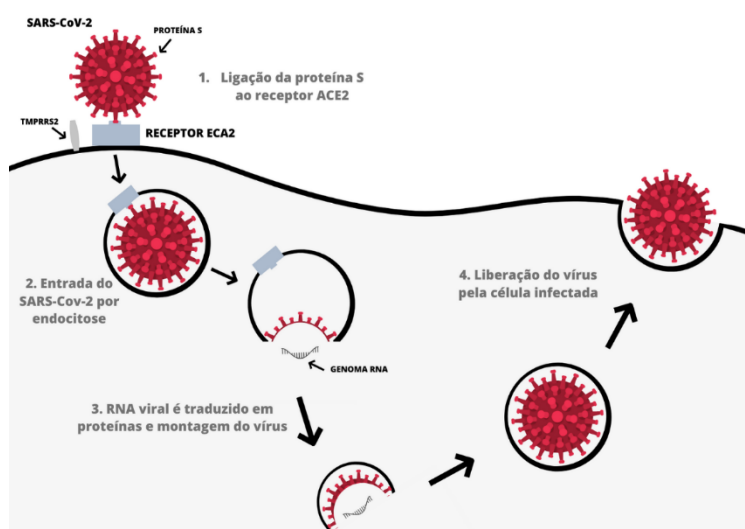
### *Hidroxicloroquina e cloroquina*

A hidroxicloroquina e a cloroquina são fármacos indicados para tratamento e profilaxia da malária, provocada por quatro espécies do parasito do gênero Plasmodium que podem

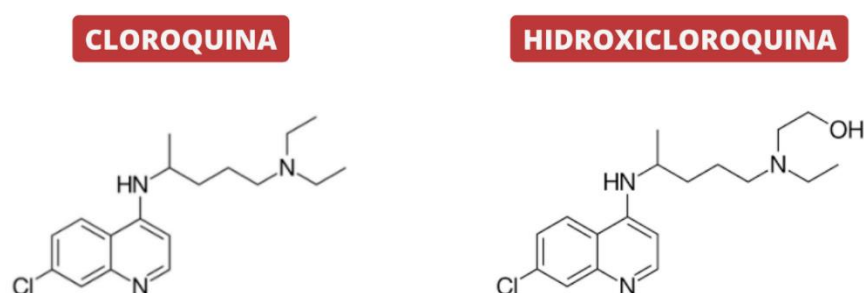


acometer o ser humano, o *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. Além disso, a cloroquina é indicada também na amebíase hepática, no lúpus eritematoso sistêmico e na artrite reumatoide, nestas últimas pela ação imunomoduladora (Tabela 1) (NEVES et al., 2005; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Esses medicamentos são compostos químicos classificados como 4-aminoquinolinas, estruturalmente semelhantes entre si, diferenciados apenas pela presença de uma hidroxila (-OH) no grupo etila (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), visto na hidroxicloroquina e, ausência deste substituinte na cloroquina (Figura 2). Essa diferença confere maior solubilidade e menor toxicidade à hidroxicloroquina, sem modificar a imunomodulação.



**Figura 1.** Replicação do SARS-CoV-2 (adaptado de PASTRIAN-SOTO, 2020).



**Figura 2.** Diferença Estrutural entre Cloroquina e Hidroxicloroquina. Fonte: Autoria própria (2022).

Embora os mecanismos de ação da hidroxicloroquina ainda não estejam totalmente esclarecidos, a substância já foi muito estudada e o seu uso para as finalidades terapêuticas descritas em bula (Tabela 1) é bastante consolidado. No contexto da pandemia, a busca por um tratamento antiviral eficaz para o tratamento da COVID-19 tornou-se uma preocupação mundial, e diante disso, como alternativas terapêuticas foram propostos medicamentos já estabelecidos e que já haviam sido sugeridos em surtos anteriores por outros coronavírus, sendo a cloroquina e a hidroxicloroquina alguns dos fármacos escolhidos (IMOTO et al., 2020). Por ser uma droga já conhecida, em 2020, buscando a mitigação da COVID-19, o uso da substância para o tratamento da infecção em questão foi alvo de vários estudos clínicos in vivo e apesar de possuir eficácia nos estudos in vitro, sua segurança para a utilização em humanos ainda é muito incerta (MATTOS, 2021).

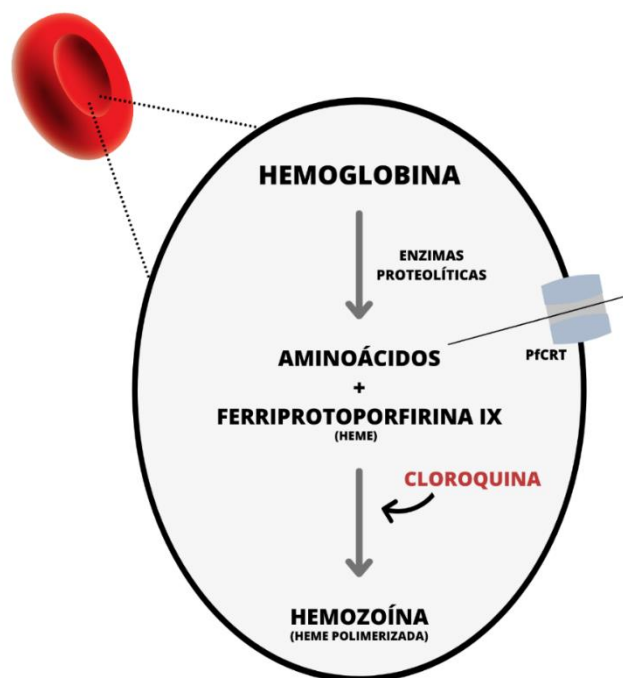
Mercurio e colaboradores (2020) realizaram um estudo observacional em Boston que analisou os potenciais riscos do uso de hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19. Dentre os 90 pacientes observados - 11% (10 pacientes) apresentaram necessidade de suspensão do uso do medicamento por apresentarem náusea intratável, hipoglicemia e torsades de pointes (tipo de taquicardia ventricular). Outro estudo observacional, realizado por pesquisadores de hospitais participantes do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROAD-SUS), em 2020, destacou a potencialização de efeitos cardiotoxicos pela interação medicamentosa envolvendo a hidroxicloroquina e azitromicina, para o tratamento da COVID-19.

As complicações cardiovasculares estão relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2, seja por meio de uma lesão direta no endotélio e no coração ou, devido às altas concentrações de citocinas liberadas pela intensa resposta inflamatória desencadeada pelo vírus, ainda, alterações cardiovasculares podem ser ocasionadas devido à trombogênese encontrada na patologia (COSTA et al., 2020).

Em adição, a hidroxicloroquina é um inibidor moderado das enzimas citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e da glicoproteína P (P-gp) (SILVA et al., 2021). Ambas são distribuídas em vários tecidos, encontradas principalmente no enterócito e hepatócito, e atuam em fases de biotransformação de fármacos. A CYP3A4 se ocupa de reações de oxidação, enquanto a P-Gp é uma proteína relacionada à multiresistência a drogas (GRAM et al., 2003). A utilização massiva do dito “kit-covid” se torna ainda mais preocupante, quando é analisada uma possível interação medicamentosa entre a ivermectina, contida no kit, e a hidroxicloroquina, já que a primeira é um substrato e a segunda é um inibidor da CYP3A4 e da P-gp.

Mesmo que, em princípio e dependendo da dose, esta interação cause efeitos clínicos pouco significativos, quando associadas, a transferência da ivermectina através da barreira hematoencefálica pode aumentar, elevando sua concentração no cérebro e, conseqüentemente, gerando risco do desenvolvimento de efeitos neurotóxicos. Por isto, o uso concomitante de hidroxicloroquina com ivermectina requer cuidado e monitoramento (SILVA et al., 2021). Fato este confirmado por Figueiredo e colaboradores (2022) que apresentaram em seus estudos que o “kit-covid”, principalmente a combinação entre a ivermectina e a hidroxicloroquina, como sendo potencialmente tóxica ao organismo humano.

A cloroquina é uma 4-aminoquinolina utilizada no tratamento e profilaxia da malária devido a seu efeito tóxico ao parasita e seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da enzima heme-polimerase, de acordo com a Figura 3, o que leva à toxicidade ao parasita (GOLAN et al., 2014).



**Figura 3.** Mecanismo de ação da Cloroquina. No vacúolo do parasita, a cloroquina liga-se à ferriprotoporfirina IX e inibe a ação da heme-polimerase, enzima responsável pela polimerização do metabólito de heme com formação da hemozoína (composto inerte e de baixa toxicidade). Com isto, o fármaco atua impedindo o mecanismo de desintoxificação do parasita, pois leva ao acúmulo do metabólito ferriprotoporfirina IX, proveniente do catabolismo da hemoglobina no parasita, que é tóxico para o Plasmodium (adaptado de Golan et al., 2014).

Devido à toxicidade da cloroquina, seu uso tem sido cada vez mais reduzido, especialmente pelo seu efeito ototóxico e efeitos adversos como hiperpigmentação cutânea e retinopatia. O protocolo de seu uso envolve a avaliação oftalmológica periódica e monitoramento dos níveis de enzimas hepáticas para a identificação de forma precoce do surgimento de hepatopatia medicamentosa (MENEZES; SANCHES; CHEQUER, 2020).

A administração desse medicamento em longo prazo com altas doses, para patologias reumatológicas, pode resultar em ototoxicidade e também, em neuropatia periférica, retinopatia e miopatia (KATZUNG & TREVOR, 2017). Quando administrada em doses superiores às terapêuticas, a cloroquina pode ser utilizada como um agente suicida devido ao seu baixo custo e sua toxicidade em altas doses, e se ingerida acidentalmente por crianças, pode ser fatal (GOLAN et al., 2014).

Ainda, a cloroquina quando usada de forma indiscriminada pode levar a problemas neurológicos específicos como convulsões, alucinações e paranoias (MALLHI et al., 2020). A sua utilização pode levar ao aparecimento de efeitos hepáticos e renais indesejados e, em situações de overdose, esta droga pode ocasionar problemas maiores, tais como parada cardíaca e coma. Em pacientes com COVID-19 que possuem distúrbios cardíacos pré-existentes, tem aumentada a suscetibilidade a problemas no ritmo cardíaco (BELAYNEH, 2020).

Durante a pandemia de COVID-19, no período de 1º de março e 15 agosto de 2020, Melo e colaboradores (2021b) realizaram uma análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro, tendo como objetivo avaliar os efeitos adversos ocasionados por medicamentos utilizados em pacientes com COVID-19. Nesse contexto, cloroquina e hidroxicloroquina foram apontados como os medicamentos com maior incidência de desencadear efeitos adversos severos, evidenciando que pacientes que usaram a hidroxicloroquina registraram cerca de duas vezes mais chances de apresentar reações adversas graves, do que aqueles que não usaram o medicamento. Ainda, de uma forma mais acentuada o estudo indicou aumento do risco às reações indesejadas de aproximadamente seis vezes nos indivíduos que fizeram o uso da cloroquina, quando comparados aos doentes que não usaram este medicamento.

Liu e colaboradores (2020) e, Gautret e colaboradores (2020) observaram, por meio de ensaio clínico não-randomizado, alguns benefícios da hidroxicloroquina em relação à COVID-19; isto em função de possível efeito antiviral sobre o SARS-CoV-2, observado não só com essa hidroxicloroquina, mas também com cloroquina. Entretanto, tais estudos avaliaram poucos pacientes, tendo um baixo nível amostral, o que levou à necessidade da realização de maior

número de ensaios clínicos para avaliação com maior qualidade e número de dados, visando a confirmação da efetividade e da segurança destes fármacos para tratamento da infecção.

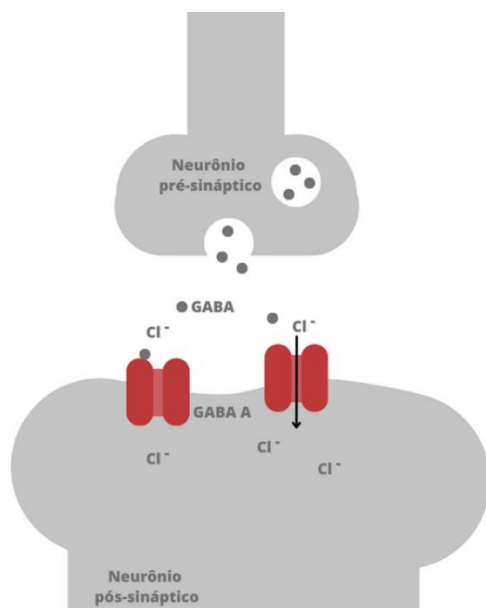
Dentro deste contexto, estudos observacionais e clínicos já evidenciaram cientificamente que os riscos do desencadeamento a eventos adversos graves superam os benefícios clínicos hipotéticos, pelo uso desses medicamentos antimaláricos para os tratamentos da COVID-19 (PAUMGARTTEN & OLIVEIRA, 2020; TANNI et al, 2021).

### *Ivermectina*

A ivermectina é um medicamento antiparasitário derivado da avermectina B, inicialmente, destinado para uso veterinário e, em 1987, Merck e colaboradores desenvolveram uma formulação que expandiu a sua utilização para humanos (CANGA et al, 2008). Este fármaco que apresenta amplo espectro de ação é caracterizado quimicamente como lactona macrocíclica semissintética e está relacionado em especial para o tratamento e controle da Oncocercíase (GOLAN et al, 2014). É uma substância segura quando utilizada em sua dose terapêutica, em geral, 200µg/Kg em dose oral única (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012), levando a efeitos colaterais pouco significativos (MOLENTO, 2021).

Um dos mecanismos de ação deste fármaco consiste no bloqueio da transmissão neuromuscular que resulta na paralisia do parasita (GOLAN et al, 2014). Isto ocorre, pois, a ivermectina aumenta a condutância de íons cloreto, promovendo a abertura de canais iônicos de cloro, como observado pela Figura 4 (RANG et al., 2016). Esses canais de cloro controlados por glutamato estão presentes em invertebrados (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012) e possuem afinidade pela ivermectina 100 vezes maior do que os vertebrados. Em humanos, os receptores ácido gama-aminobutírico A (GABA A) estão situados principalmente no sistema nervoso central, no entanto, esse fármaco não possui a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, quando íntegra, em doses terapêuticas (GOLAN et al, 2014).

Ainda, outro mecanismo de ação, também aceito desse fármaco, é a interferência na transmissão inibitória do GABA, estimulando a liberação do neurotransmissor e aumento da ligação com seus receptores GABA A. Dessa forma, a resposta motora do parasita é inibida por gerar hiperpolarização das células neuromusculares, o que leva a paralisia do organismo e possibilita a sua eliminação (GOLAN et al., 2014).



**Figura 4.** Mecanismo de Ação da Ivermectina (adaptado de Brunton; Chabner; Knollmann, 2012).

Visto como droga promissora na prevenção terapêutica da COVID-19, a ivermectina foi identificada como efetiva a partir de dados oriundos de pesquisa com ensaio *in vitro*. Estes dados identificaram uma intensa atividade antiviral pela ação inibitória da replicação do SARS-CoV-2, levando a uma redução de cerca de 5000 vezes nos níveis de RNA desse vírus. Entretanto, a dose para gerar este efeito é 10 vezes maior do que a posologia aprovada para uso seguro da substância, pela administração oral (CALY et al., 2020).

Apesar da ivermectina ser relativamente segura como antiparasitário em doses terapêuticas, se utilizada de forma inadequada ou em doses superiores à preconizada pode desencadear efeitos tóxicos (CALELLO; KAZZI; STOLBACH, 2022). Dentro disto, é importante ressaltar que a resposta *in vitro* nem sempre é reproduzida nos estudos *in vivo* e clínicos, em seres humanos. Muitas vezes a resposta encontrada *in vitro* ou em animais de experimentação gera efeitos bastante diferentes quando o objeto de estudo é o ser humano. Isto pelas limitações da droga ou mesmo do organismo em suportar com segurança as doses elevadas, capazes de estabelecer níveis terapêuticos eficazes (PERSON et al., 2021).

Momekov e Momekova (2020) demonstraram em seu levantamento de literatura que a ivermectina em elevadas doses apresenta capacidade de penetrar a barreira hematoencefálica, afetando a transmissão gabaérgica, causando depressão do sistema nervoso central e, induzindo à neurotoxicidade. Com o uso irracional deste medicamento, visando o tratamento da COVID-19 as excessivas dosagens se tornam mais comuns, o que possibilita o surgimento de diferentes

efeitos indesejáveis, tais como: vômitos, taquicardia, anormalidades no eletrocardiograma e efeitos no sistema nervoso central, como sonolência e midríase.

Somado a isto, além deste potencial neurotóxico e dependendo da dose, a ivermectina pode desencadear hepatotoxicidade severa, capaz de induzir à necrose hepática. Como descrito anteriormente, esses efeitos podem ser intensificados pela associação deste antiparasitário a outros medicamentos, principalmente, àqueles encontrados no “kit-covid” (ANDRADE; MORENO; LOPES-ORTIZ, 2021).

Apesar dos ensaios clínicos não comprovarem a eficácia da ivermectina na prevenção da COVID-19, o uso deste medicamento em humanos teve um aumento de cerca de 24 vezes nos Estados Unidos na pandemia. Estas constatações foram observadas pelo estudo realizado por Temple, Hoang, Hendrickson (2021) que acompanharam as ligações recebidas no centro de aconselhamento telefônico em Oregon Poison Center, nos Estados Unidos da América (EUA), no mês de agosto de 2021. Neste estudo foi identificado o registro de 21 ligações de pacientes que utilizaram a ivermectina para prevenção ou tratamento da COVID-19 relatando apresentar efeitos adversos, incluindo hospitalizações pelo uso do medicamento; sendo que dentre os 6 pacientes hospitalizados, 67% (sessenta e sete) necessitaram de cuidados na Unidade de Terapia Intensiva (Gráficos 1A e 1B).

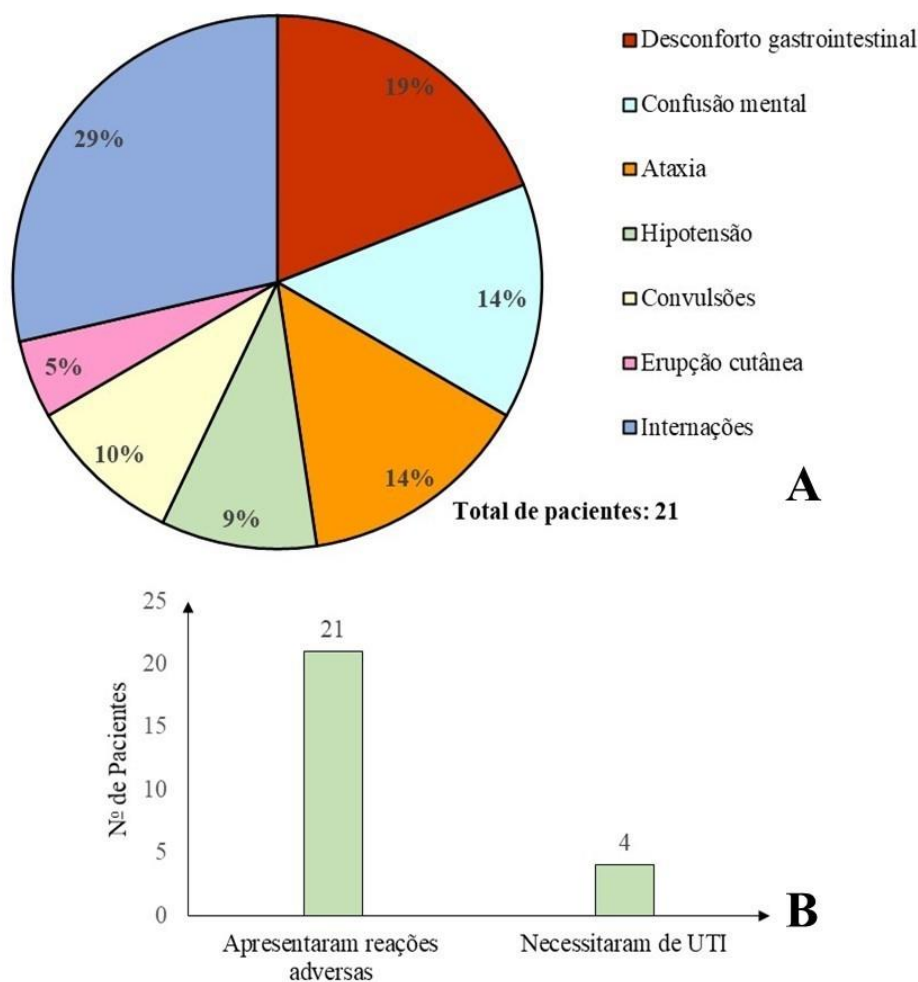
A utilização desordenada de medicamentos é um grave problema de saúde pública. Um estudo realizado por Oliveira-Filho e colaboradores, em 2021, relatou que no Brasil o aumento do consumo de ivermectina e seu uso repetido está relacionado a surtos de escabiose humana devido à resistência a esse medicamento pelo *Sarcoptes scabiei*, além disso, aumento de relato de casos de afecções cutâneas durante a pandemia foram registrados, quando comparado ao período anterior à pandemia de COVID-19.

### *Nitazoxanida*

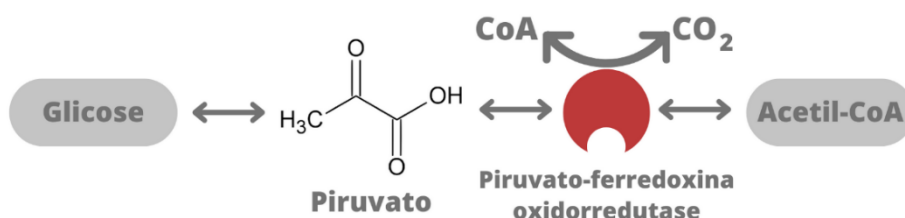
A nitazoxanida é um agente antiparasitário de amplo espectro e possui como metabólito ativo a tizoxanida e, no Brasil, esse medicamento é comercializado sob o nome comercial Annita® (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; BRAGA et al., 2016).

Esse fármaco inibe a Piruvato-ferredoxina oxidoredutase (PFOR), enzima encontrada em bactérias anaeróbias e protozoários que converte o piruvato em Acetil-CoA, como demonstrado pela Figura 5 (GOLAN et al., 2014).





**Gráfico 1:** **A**- Efeitos indesejáveis ocasionados pelo uso da ivermectina em pacientes atendidos pelo sistema de atendimento telefônico pela Oregon Poison Center, EUA, em agosto de 2021 e, **B**- Comparação do quantitativo do total de pacientes que apresentaram reações adversas com os que necessitaram de cuidados em Unidade de Terapia intensiva (UTI) (TEMPLE; HOANG; HENDRICKSON, 2021).



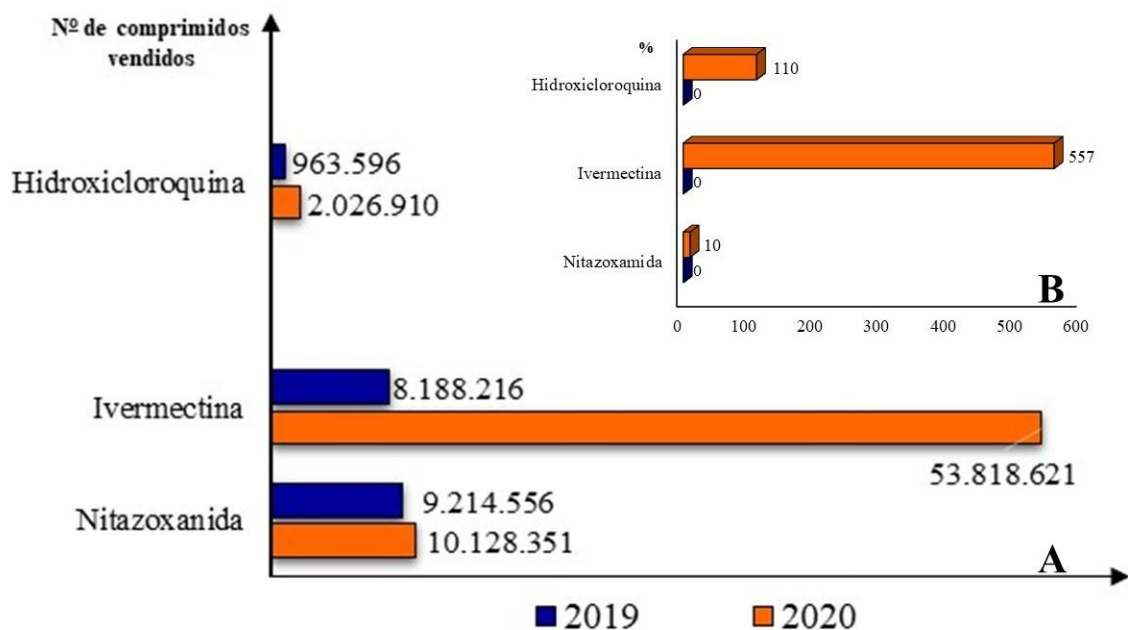
**Figura 5.** Mecanismo da Nitazoxanida (adaptado de Lima, 2019).



Além de sua ação antiparasitária, a nitazoxanida possui ação antiviral e foi sugerida como possibilidade terapêutica para combate à COVID-19. Entretanto, embora os estudos *in vitro* demonstraram capacidade de impedir a replicação do SARS-CoV-2, os estudos *in vivo* não apresentaram eficácia do medicamento no combate às infecções pelo coronavírus (MORETI et al., 2021).

#### *Perfil de venda de antiparasitários no Brasil no ano de 2019 e 2020*

Uma análise realizada pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF), em 2021b, mostrou o aumento expressivo, no ano de 2020, da venda de medicamentos dos antiparasitários, quando comparado ao ano anterior à pandemia de COVID-19. Isso pode ser observado nos Gráficos 2A e 2B que demonstram a comparação, respectivamente, do número de comprimidos vendidos de hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida nos anos de 2019 e 2020 e, do percentual de crescimento das vendas destes medicamentos, em 2020.



**Gráfico 2:** A - Comparação do perfil de venda no Brasil de hidroxicloroquina, ivermectina e Nitazoxanida nos anos de 2019 e 2020 e B - Percentual de crescimento de vendas destes antiparasitários em 2020 (CFF, 2021b).

Ao analisar o perfil de venda de comprimidos no Brasil desses antiparasitários, em 2019 (período pré-pandêmico) e em 2020 (durante a pandemia), foi verificado um aumento

expressivo no número de vendas destes medicamentos, como observados nos Gráfico 2A 2B. Dentre os fármacos mais vendido, a ivermectina obteve o maior crescimento nas vendas que foram 6,6 vezes (557%) maiores, quando comparado ao ano anterior à pandemia; seguido pela hidroxicloroquina que superou o dobro de venda de comprimidos (110%) e por fim a nitazoxanida que teve um aumento de 10% das vendas em 2020, em relação ao ano de 2019 (CFF, 2021b).

Estes dados geram uma grande preocupação frente aos riscos presentes pelo aumento das vendas destes medicamentos, os quais são e foram vendidos livremente nos estabelecimentos farmacêuticos ou distribuídos pelo sistema de saúde público, possibilitando acesso fácil e pouco limitado a qualquer indivíduo. No Brasil, o cenário pandêmico e a vulnerabilidade da população permitiram uma rápida e ostensiva difusão de notícias relacionadas ao uso destes fármacos, pelos meios de comunicação e mídias sociais, como possibilidade terapêutica ou profilaxia contra a COVID-19. Entretanto, muitos destes dados sem nenhum caráter científico, sendo perigosas Fake News, consistiram apenas por pseudoinformações que estimularam um exacerbado consumo dos referidos medicamentos, em todo território Nacional (NETO et al., 2020).

Tais informações levaram ao uso irracional dos antiparasitários, objeto do presente estudo, por milhares de brasileiros, incentivando a população ao seu uso isolado ou combinado dentro do “kit-covid”. Esta situação grave dada pelo padrão de consumo exagerado, com frequente casos de automedicação (MELO et al., 2021a), é intensificada pelo crescente número de prescrições médicas realizadas inadequadamente pela prescrição off label.

A associação destes fatores: a automedicação e a prescrição “fora da bula” tornam-se bastante preocupantes, pois não fazem previsão quanto às possíveis interações medicamentosas envolvidas com as combinações dos fármacos. Ainda, desconsidera a ausência de evidências científicas nos estudos clínicos que demonstram a eficácia e a segurança pela utilização de hidroxicloroquina, cloroquina, ivermectina e nitazoxanida, para o tratamento e a prevenção da COVID-19.

Dentro deste contexto, ao contrário de benefícios, o uso destes antiparasitários na COVID-19 pode ser bastante arriscado aos pacientes. A exemplo da análise realizada por Bastos e colaboradores (2020) sobre o perfil toxicológico de fármacos utilizados para o tratamento da doença (dentre eles a hidroxicloroquina, cloroquina, nitazoxanida e ivermectina) que destacou aspectos relacionados ao risco cardíaco, mais evidenciado na hidroxicloroquina, cloroquina e nitazoxanida. Neste estudo, a ivermectina se mostrou ambígua em relação ao efeito

cardiotóxico.

Dessa forma, considerando a utilização desses medicamentos antes e durante as infecções pelo coronavírus, o perfil clínico do paciente relacionado à função cardíaca deve ser considerado, primeiro porque cardiopatias podem ser agravadas pelo uso destes medicamentos e segundo, pois, alterações cardíacas são encontradas como consequência da doença, elevando ainda mais o potencial de risco toxicológico frente as terapêuticas ineficazes e incompatíveis.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A descoberta de novos medicamentos continua sendo um grande desafio para a humanidade. O caminho entre descobrir um novo fármaco até o seu uso é longo e, isto só ocorre pela realização de inúmeras análises, com rigoroso controle ético e científico e, somente após a comprovação da sua segurança e eficácia para determinada doença é obtida a sua autorização. Um fármaco que foi considerado eficiente para um determinado tipo de tratamento, não apresenta efeito em outro, a não ser isto tenha sido comprovado em estudos anteriores. Novas drogas já estão sendo estudadas, com destinação aos tratamentos da COVID-19.

A estratégia de utilizar medicamentos como a cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida, drogas seguras e eficientes para as suas destinações terapêuticas, foi muito importante e, inicialmente, bastante promissora dentro da busca urgente por fármacos para tratamentos e profilaxia de uma doença recém-descoberta causada por um vírus novo. Entretanto, a literatura científica disponível sobre a efetividade e a toxicidade dos antiparasitários estudados neste trabalho não evidencia consistência científica para possibilitar o uso seguro destes antiparasitários para a COVID-19.

A pandemia do SARS-CoV-2 evidenciou um grave problema na saúde pública brasileira, com foco no uso incorreto de medicamentos. Este fato, foi amplamente incentivado pelo vasto número de informações inverídicas para o uso de fármacos sem comprovada eficácia terapêutica e, com importante e elevado potencial toxicológico, em doses não terapêuticas; o que gerou uma falsa sensação de proteção na população, pela ilusão da existência de tratamento medicamentoso capaz de reduzir as chances de contaminação e de desenvolvimento da doença.

Isto merece preocupação, já que esta busca para solucionar a problemática ligada ao combate de um vírus letal levou ao elevado consumo destes medicamentos. Este fato foi

*Health and Biosciences*, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

identificado em 2020, muito provavelmente causado pela demasiada prática de automedicação e de prescrição off label realizada de forma equivocada. Isto colocou o usuário em risco do desenvolvimento de quadros de intoxicação ou mesmo de agravamento da fisiopatologia da infecção pelo coronavírus.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE EA, MORENO VG, LOPES-ORTIZ MA. Perfil de uso de medicamentos e automedicação, em uma população universitária, frente a pandemia da Covid-19. *Braz J of Dev* 7(7): 73772-73784, 2021.
2. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos. 2022. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/en\\_US/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=352702&\\_101\\_type=content&\\_101\\_grou](http://antigo.anvisa.gov.br/en_US/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=352702&_101_type=content&_101_grou). Acesso em 14 de março de 2022.
3. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Consultas. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. Acesso em 17 de janeiro de 2022.
4. BASTOS KZC, CORTÊZ AHS, CORTÊZ THC, PINTO IS, SOUSA JA. Análise in sílico do perfil farmacocinético e toxicológico de fármacos em pesquisa para o tratamento da COVID-19. *Res Soc Dev* 9(11): 1-18, 2020.
5. BELAYNEH A. Off-Label Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine for COVID-19 Treatment in Africa Against WHO Recommendation. *Res Rep Trop Med* 2020(11): 61-72, 2020.
6. BRAGADAO, TAVARESHST, BARROSFHS, FRAGA EGS. Atividade antimicrobiana da Nitazoxanida: revisão de literatura. *EEDIC* 3(1), 2016.
7. BRUNTON LL, CHABNER BA, KNOLLMANN BC. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica, 12.ed., Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012, 2112p.
8. CANGA GA, PRIETO AMS, LIÉBANA MJD, MARTÍNES NF, VEJA MS, VIEITEZ JGG. The Pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans - a mini review. *The AAPS Journal* 10(1): 42-46, 2008.
9. CALELLO DP, KAZZI Z, STOLBACH A. American College of Medical Toxicology

*Health and Biosciences*, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

(ACMT) Cautions Against Off-Label Prescribing of Ivermectin for the Prevention or Treatment of COVID-19. *Med Toxicol* 18: 69-70, 2022.

10. CALY L, DRUCE JD, CATTON MG, JANS DA, WAGSTAFF KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res* 178:1-4, 2020.

11. CAVALHEIRO AH, UNGARI AQ. Análise da automedicação no cenário da COVID-19: uma revisão sistemática rápida. *Rev Qualidade HC* 1: 21-28, 2020.

12. CFF. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Busca de fórmulas milagrosas contra a Covid-19 continua impulsionando vendas de medicamentos. 2021(a). Disponível em: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=6198>. Acesso em 01 de outubro de 2021.

13. CFF. CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Venda de remédios sem eficácia comprovada contra a Covid dispara. 2021(b). Disponível em: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=6197&titulo=Venda+de+rem%C3%A9dios+sem+efic%C3%A1cia+comprovada+contra+a+Covid+dispara>. Acesso em 26 de janeiro de 2021.

14. COSTA IBSS, BITTAR CSSIR, FILHO AEA, SANTOS KAQ, MACHADO TIV, ANDRADE FTA, GONZÁLEZ TB, ARÉVALO ANG, ALMEIDA JP, BACAL F, OLIVEIRA GMM, LACERDA MVG, BARBERATO SH, CHAGAS ACP, ROCHITTE CE, RAMIRIS JAF, FILHO RK, HAJJAR LA. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know. *Arq Bras Cardiol* 114(5): 805-816, 2020.

15. DONG M, ZHANG J, MA X, TAN J, CHEN L, LIU S, LIU S, XIN Y, ZHUANG L. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacoth* 131: 1-13, 2020.

16. FIGUEIREDO BQ, CANCELA BR, RODRIGUES AEL, FALCÃO ALS, PRADO DMM, ROCHA D, LIMA ICM, SEGUNDO RJS. Analysis of possible intoxications resulting from the indiscriminate use of ivermectin and hydroxychloroquine during the COVID-19 pandemic. *Res Soc Dev* 11(3): 1-7, 2022.

17. GAUTRET P, LAGIER J-C, PAROLA P, HOANG VT, MEDDEB L, MAILHE M, DOUDIER B, COURJON J, GIORDANENGO V, VIEIRA VE, DUPONT HT, HONORÉ S, COLSON P, CHABRIÈRE E, SCOLA B, ROLAIN J-M, BROUQUI P, RAOULT D. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 56(1): 1-6, 2020.

18. GOLAN DE, TASHJIAR-JR AH, ARMSTRONG EJ, ARMSTRONG AW. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia, 3.ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014, 972p.

19. GRAM KRS, NEVES CSM, LOREDO CHU, KRITSTI A, GONÇALVES JCS. Alterações na biodisponibilidade de fármacos substratos do CYP3A4: um fator de risco no uso de rifampicina, chás e sucos de frutas. *Pulmão RJ* 12(1): 36-46, 2003.
20. GRISOTTI M. Governança em saúde global no contexto das doenças infecciosas emergentes. *Rev Ciênc Soc* 16(3): 377-398, 2016.
21. GUO YR, CAO QD, HONG ZS, TAN YY, CHEN SD, JIN HJ, TAN KS, WANG DY, YAN Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* 7(1): 1-10, 2020.
22. IMOTO AM, GOTTEMS LBD, BRANCO HPC, SANTANA LA, MONTEIRO, OLR, FERNANDES SES, AMORIM FF. Cloroquina e Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19: Sumário de Evidências. *Com Cien Saúde* 1: 17-31, 2020.
23. KATZUNG BG, TREVOR AJ. Farmacologia Básica e Clínica, 13.ed., AMGH: 2017, 1216p.
24. LIMA, VM. Interação molecular da nitazoxanida por meio de uma abordagem proteômica. Monografia (Bacharel em Farmácia), Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2019, 40p.
25. 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): 1-4, 2020.
26. MALLHI TH, AHMAD A, BUTT MH, MISBAH S, KHAN YH, ALOTAIBI NH. Chloroquine and Hydroxychloroquine in COVID-19: Practice Implications for Healthcare Professionals. *J Coll Physicians Surg Pak* 30(10): 124-128, 2020.
27. MATTOS AF. Cloroquina e Hidroxicloroquina: Seus Efeitos no Tratamento da COVID-19. *Ensaio e Ciência* 25(4): 468-472, 2021.
28. MELO JRR, DUARTE EC, MORAES MV, FLECK K, ARRAIS PSD. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. *Cad. Saúde Pública* 37(4): e00053221, 2021(a).
29. MELO JRR, DUARTE EC, MORAES MV, FLECK K, SILVA ASN, ARRAIS PSD. Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19 no Brasil: análise das notificações espontâneas do sistema de farmacovigilância brasileiro. *Cad Saúde Pública* 37(1): e00245820, 2021(b).
30. MENEZES CR, SANCHES C, CHEQUER FMD. Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19. O que

*Health and Biosciences*, v.3, n.2, ago. 2022

Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences>

sabemos até o momento? *J Health Biol Sci* 8(1): 1-9, 2020.

31. MERCURO NJ, YEN CF, SHIM DJ, MAHER TR, MCCOY CM, ZIMETBAUM PJ, GOLD HS. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 5(9): 1036-1041, 2020.

32. MOLENTO MB. Ivermectin against COVID-19: The unprecedented consequences in Latin America. *One Health* 13:100250, 2021.

33. MOMEKOV G, MOMEKOVA D. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. *Biotechnol Biotechnol Equip* 34(1): 469-474, 2020.

34. MORETI GV, LIMA MSP, ARAÚJO MTS, MOURA AL, BECKER C, ESTRELA HFG. Nitaxozanida: uma breve revisão inserida no contexto do COVID-19. *Braz. J. Health Rev* 4(2): 5952-5960, 2021.

35. NETO M, GOMES TO, PORTO FR, RAFAEL RMR, FONSECA MHS, NASCIMENTO J. Fake news no cenário da pandemia de Covid-19. *Cogitare enferm* 25: e72627, 2020.

36. NEVES DP, MELO AL, LINARDI PM, VITOR RWA. Parasitologia Humana, 11.ed. São Paulo: Atheneu, 2012, 494p.

37. NOBRE PFS. Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. *Ciênc saúde coletiva* 18(3): 847-854, 2013.

38. OLIVEIRA-FILHO AD, BEZERRA LTCN, ALVES NS, NEVES SJF. Aumento do consumo de ivermectina no Brasil e o risco de surtos de escabiose. *Res Soc and Dev* 10(10): 1-8, 2021.

39. OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Folha informativa sobre COVID-19. 2020(a). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em 18 de julho de 2021.

40. OPAS. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Histórico da pandemia de COVID-19. 2020(b). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em 17 de julho de 2021.

41. PASTRIAN-SOTO G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int. J. Odontostomat* 14(3), 2020.

42. PAUMGARTTEN FJR, OLIVEIRA ACAX. Off label, compassionate and irrational use of medicines in Covid-19 pandemic, health consequences and ethical issues. *Cien Saúde Colet* 25(9): 3413-3419, 2020.



43. PERSON OC, PUGA MES, AMARAL JLG, ATALLA NA. Intervention with ivermectin for of COVID-19: synopsis of evidence. *Scielo Preprints*, 2021 <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1871>.
44. PROAD-SUS. PROGRAMA DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO INSTITUCIONAL DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. Associação hidroxiquina /cloroquina e azitromicina para covid-19. Revisão sistemática rápida, São Paulo, 2020. Disponível em: [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1097790/rs\\_rapida\\_azitro\\_hcq\\_cq\\_covid\\_19.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/06/1097790/rs_rapida_azitro_hcq_cq_covid_19.pdf). Acesso em 12 de março de 2022.
45. RANG HP, DALE MM, RITTER JM, FLOWER RJ, HENDERSON G. Farmacologia, 7.ed., Rio de Janeiro: Elsevier, 2012, 808p.
46. SANTOS CMC, PIMENTA CAM, NOBRE MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Latino-Am* 15(3): 508-511, 2007.
47. SILVA JB, REGO MS, SANTOS LRB, MUELLER A. Potential drug-drug interactions related with repurposed drugs for COVID-19. *Scientific Electronic Archives* 14(11): 41-64, 2021.
48. SILVA MEH, ABREU CRC. Medicamentos off label. *Rev JRG de Estudos Acadêmicos* 4(8), 300-308, 2021.
49. TANNI SE, BACHA HA, NAIME A, BERNARDO WM. Uso de hidroxiquina para prevenir a infecção por SARS-CoV-2 e tratar COVID-19 leve: revisão sistemática e meta-análise. *J Bras Pneumol* 47(5): 1-11, 2021.
50. TEMPLE C, HOANG R, HENDRICKSON R G. Toxic Effects from Ivermectin Use Associated with Prevention and Treatment of COVID-19. *New Engl J Med* 385(23): 2197-2198, 2021.
51. WHO. WORLDHEALTH ORGANIZATION. The Role of the pharmacist in self-care and self-medication: report of the 4th WHO Consultative Group on the Role of the Pharmacist. 1998. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65860/WHO\\_DAP\\_98.13.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65860/WHO_DAP_98.13.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Acesso em 31 de janeiro de 2022.
52. ZHU N, ZHANG D, WANG W, LI X, YANG B., SONG J, ZHAO X, HUANG B., SHI W, LU R, NIU P, ZHAN F, MA X, WANG D, XU W, WU G, GAO GF, PHIL D, TAN W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382(8): 727-733, 2020.