

SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS À IVERMECTINA NOTIFICADAS NO VIGIMED ENTRE OS ANOS DE 2018 E 2022

Thaynara Leite Duelle Lopes¹
Pyettra Maria Vitor Costa Rodrigues¹
Ana Lígia de Souza Pereira²
Kelly Aparecida do Nascimento³
Jhon Pedro Veggi Sleutjes⁴
Lucio Flávio Sleutjes⁵
Renata Aparecida Fontes⁶

duellethaynara@gmail.com

ÁREA DO CONHECIMENTO: Ciências da saúde

RESUMO

Diante de uma pandemia ocasionada por um vírus da Covid-19 que gerou um grande impacto na vida da população, e uma busca por medidas preventivas afim de sanar um vírus desconhecido, a limitação de fármacos para o tratamento da doença, gerou uma grande repercussão. Embora seja um fármaco seguro, a ivermectina é utilizada em dose única, e infelizmente para o tratamento/prevenção da covid-19, o medicamento era utilizado por semanas e até meses, o que ocasionou casos de intoxicações. Apesar de ter eficácia em estudos *in-vitro*, o uso em humanos para o tratamento da patologia é incerto. Os medicamentos apresentam um papel muito importante, para saúde da população. Contudo as reações adversas são consideradas qualquer resposta prejudicial ou não intencional do medicamento. No fígado o metabolismo da ivermectina podem ser inibidos pela neurotransmissão energética do GABA, e promove neurotoxicidade em altas doses devido à sua absorção/excreção através do trato gastrointestinal. As reações adversas são: febre alta, taquicardia, hipotensão, tontura, cefaleia, colapso, mialgia, artralgia, diarreia, edema facial e periférico. A pesquisa será realizada através da busca das notificações de suspeitas de reações adversas relacionadas à ivermectina pelo VigMed, entre os anos de 2018 e 2022. No período entre janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2022 foram notificadas o total de 40 suspeitas de reações adversas relacionadas ao uso da ivermectina no Brasil e as notificações foram principalmente

¹ Acadêmicos do curso de Farmácia – Univértix – Centro Universitário.

² Graduada em Enfermagem. Mestre em Gestão Integrada do Território - UNIVALE. Coordenadora e Professora do curso de Enfermagem do Centro Universitário Vértice - Univértix.

³ Educadora Física- Psicopedagoga- Mestre em Meio Ambiente e Sustentabilidade - Pró-reitora de Pesquisa e Extensão do Centro Universitário Vértice - Univértix

⁴ Acadêmico de Medicina do Centro Universitário de Valença

⁵ Graduado em Fisioterapia, mestre em Motricidade e doutor em Cinesiologia. Reitor do Centro Universitário Vértice - Univértix

⁶ Farmacêutica Bioquímica Analista Clínica – Mestre em Ciências Farmacêuticas. Professora da Univértix – Centro Universitário.

de mulheres na faixa etária de 18 a 44 anos. Este é um trabalho preliminar, está em andamento e serão apresentados resultados parciais.

PALAVRAS-CHAVE: ivermectina, reações adversas, Covid 19, medicamento, farmacovigilância

INTRODUÇÃO

No final do ano de 2019 o Brasil e o mundo conheceram a pandemia de Coronavírus (COVID-19), cujo agente etiológico é o SARS-CoV-2 (SOUZA, 2020) e em março de 2021 a Organização Mundial de Saúde (OMS) decretou o estado pandêmico, que permanece até o momento (OPAS, 2023).

A pandemia da COVID-19, principalmente no seu início, ocasionou grande impacto global na vida da população mundial (HOLMES *et al.*, 2020). Dentre os diversos motivos que impactaram foi a limitação de fármacos específicos para tratamento e prevenção da doença (SOARES *et al.*, 2020).

Nesse sentido, ao longo desses últimos anos, vários fármacos foram vistos como promissores para serem utilizados no tratamento/prevenção da doença, dentre eles a ivermectina, a qual foi indicada a para a prevenção e o tratamento prematuro da COVID-19 (DUARTE, 2021). Contudo, as evidências são fracas de que a utilização dessa substância seja realmente eficaz para prevenção e tratamento da COVID-19 (POPP, 2021).

A ivermectina é um fármaco antiparasitário utilizado há décadas para tratar diversas infecções parasitárias e desde o começo da pandemia foi apontada indevidamente como eficaz para o tratamento e prevenção da COVID-19 (GUIMARÃES, CARVALHO, 2020). Este fato se deu porque essa substância apresentou capacidade da reduzir a multiplicação do SARS-CoV-2 *in vitro* (CALY *et al.*, 2020). No entanto, apesar de ter eficácia nos estudos *in vitro*, a utilização em humanos é incerta (GUIMARÃES, CARVALHO, 2020).

Contudo, apesar do consumo da ivermectina ter aumentado quase 10 vezes no Brasil, as curvas de contaminação e morte referente à COVID-19 não mudaram. Medidas do Ministério da Saúde do Brasil e da indústria farmacêutica, juntamente a evidências científicas não favoráveis ao uso ambulatorial da ivermectina não foram

capazes de inibir a prescrição e automedicação deste medicamento (MENEZES *et al.*, 2020).

Apesar de se tratar de um fármaco seguro e ter casos raros de complicações, o uso da ivermectina é geralmente indicado para ser feito por meio de dose única, e em casos excepcionais pode-se utilizá-la por até três dias. No entanto, infelizmente, para a prevenção/tratamento da COVID-19 as pessoas passaram a utilizá-la por semanas e até mesmo meses, o que ocasionou casos de intoxicação (DOYNO *et al.*, 2021)

Na tentativa de conter o uso indiscriminado da ivermectina e de outros fármacos a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a Resolução da Diretoria Colegiada nº405 em 2020 estabelecendo regras de controle específicas para a prescrição, a dispensação e a escrituração de quatro fármacos, entre eles a ivermectina, como substância sujeita a controle especial (BRASIL, 2020).

Assim, com base no apresentado, essa pesquisa possui a seguinte questão norteadora: qual foi o perfil das suspeitas de reações adversas relacionadas à ivermectina notificadas no sistema de notificações de suspeitas de reações adversas brasileiro (VIGIMED), entre os anos de 2018 e 2022? E assim, objetiva-se com este trabalho descrever as suspeitas de reações adversas relacionadas à ivermectina notificadas no sistema farmacovigilância brasileiro entre os anos de 2018 e 2022.

Com base nos resultados obtidos, espera-se contribuir para uma melhor compreensão do perfil de segurança da ivermectina e auxiliar na tomada de decisão dos profissionais de saúde quanto ao seu uso na prática clínica.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância

Os medicamentos prestam papel muito importante no processo de cuidar das pessoas, sejam as doentes, sejam as que se favorecem pelo seu poder preventivo ou para fins de diagnóstico; contudo, também são responsáveis de efeitos indesejáveis (BRASIL, 2001).

As reações adversas a medicamentos (RAM) são determinadas como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses usualmente empregadas no homem para profilaxia,

diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas” (OMS, 2005, pág. s.n.).

São consideradas um grave problema de saúde pública, uma vez que, além de serem encarregados pelo aumento da morbimortalidade entre enfermos, também resultam gastos desnecessários aos sistemas de saúde. Portanto, causam impacto negativo no âmbito clínico, humanístico e econômico (SCRIPCARU, MATEUS, NUNES, 2017).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que as reações adversas relacionadas a medicamentos custem cerca de 42 bilhões de dólares todos os anos. Tais eventos adversos podem causar danos aos pacientes, incluindo mortes, bem como levar à internação ou prolongar hospitalização, o que, em momentos de alta demanda por assistência hospitalar pode agravar ainda mais a situação do sistema de saúde (DONALDSON, 2017).

A Farmacovigilância é definida como sendo um aglomerado de atribuições relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de qualquer evento adverso relacionado ao uso de medicamentos (EAM), tais como reações adversas, erros de medicação, uso abusivo, inefetividade terapêutica, desvio de qualidade com consequências danosas a pacientes e intoxicações medicamentosas (TOGNONI, LAPORTE; ROZENFELD, 1989).

A metodologia adotada para a farmacovigilância compõe-se na coleta e comunicação de reações adversas que se manifestam após o uso dos medicamentos, com base na notificação facultativa e compulsória, para distintos notificantes (VICENTE, 2012).

A identificação dos desencadeadores de reações adversas a medicamentos é fundamental para a segurança do paciente. As faixas etárias mais vulneráveis (como crianças e idosos), doenças hepáticas e renais, polifarmácia e sexo feminino são alguns dos fatores que indicam maior suscetibilidade a reações adversas a medicamentos (RADEMAKER, 2001).

Dados sobre grupos étnicos também devem ser monitorados por sistemas de farmacovigilância. Pacientes em vários desses grupos têm riscos diferentes de reações adversas a medicamentos, o que pode ser um determinante do comprometimento do tratamento do paciente, seja por medidas substitutas de

predisposição genética ou por fatores culturais que alteram o risco de problemas. (MC DOWELL, COLEMAN, FERNER 2006).

A notificação espontânea é um dos métodos mais utilizados por vários sistemas governamentais de farmacovigilância (BANDEKAR, ANWIDEKAR, KSHIRSAGAR, 2010), como o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SINAF) no Brasil (ANVISA, 2008).

O Notivisa-medicamento é um sistema informatizado online para recebimento e armazenamento de notificações espontâneas de casos suspeitos e confirmados de RAM. As RAMs notificadas no Notivisa-medicamento foram analisadas por especialistas da Anvisa com o objetivo de obter informações adicionais para investigação do caso e avaliação de causalidade com base nos termos propostos pelo método da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2005).

No entanto, o que tange ao sistema de farmacovigilância do Brasil, em 10 de dezembro de 2018, deu-se início a um novo sistema eletrônico para a notificação de eventos adversos a medicamentos e vacinas, denominado de Vigimed – versão adaptada do sistema VigiFlow, oferecido pela OMS aos Centros Nacionais que fazem parte do Programa Internacional para o Monitoramento de Medicamentos (BAILEY *et al.*, 2016).

A transição entre os sistemas Notivisa-medicamento e VigiMed está ocorrendo gradualmente com as habilitações dos ambientes de notificação destinados aos cidadãos (usuários de medicamentos), profissionais de saúde, instituições de saúde, incluindo a Rede sentinela e detentores de registro de medicamento no país (BAILEY *et al.*, 2016).

Ivermectina

A ivermectina (IVC) é um dos fármacos antiparasitários mais conhecidos e amplamente utilizados na medicina humana e veterinária (LAING *et al.*, 2017). Descoberta em 1975, a ivermectina é o derivado mais seguro e eficaz da classe das avermectinas, um grupo de substâncias produzidas pelos actinomicetos *Streptomyces avermitilis*. Possui estrutura similar aos antimicrobianos macrolídeos, apesar de não possuir nenhuma atividade antibacteriana (CRUMP, 2017).

O mecanismo de ação da ivermectina baseia-se na hiperpolarização da membrana dos invertebrados e na sensibilidade dos canais de cloro, que, após a ligação iônica criada por sua ação, causa paralisia tônica nos músculos do verme, levando à imobilização, morte e bloqueio do ciclo de ação, reprodução (FIGUEIREDO *et al.*, 2022).

Segundo Sharun (2020), além desse efeito antiparasitário, essa droga também tem um efeito antiviral, mas diferente, cujo mecanismo é a interrupção do transporte nuclear e, portanto, a inibição da proteína responsável. Para atingir o resultado esperado em humanos, as concentrações da dose inicial devem ser maiores do que nas células *in vitro*, mas essa alta concentração do fármaco tem efeitos tóxicos no organismo do paciente (MOLENTO, 2020).

O metabolismo da ivermectina no fígado podem ser inibidos pela neurotransmissão energética do GABA, resultando na liberação do GABA, que atua como agonista e promove neurotoxicidade em altas doses devido à sua capacidade de absorção/excreção através do trato gastrointestinal e barreira hematoencefálica mediada por P-gp, MRPs, ABCB1 e outros transportadores ABC (RENDIC, 2021).

A dose de ivermectina é baseada no peso do paciente e geralmente é administrada em dose única (SANTIAGO; JANUÁRIO, 2017). Segundo Buonfrate *et al.* (2019), um estudo recente no Reino Unido avaliando a dose de ivermectina para testar a dose ideal contra *Strongyloides sternum* observou que as doses única e dupla tiveram a mesma eficácia, mas a dose dupla teve mais efeitos adversos, portanto, a dose segura de ivermectina é uma dose única.

Embora a ivermectina seja considerada uma substância segura para humanos, ela também pode causar reações adversas. As possíveis reações são: reações adversas raras, como febre alta, taquicardia, hipotensão, tontura, cefaléia, colapso, mialgia, artralgia, diarreia, edema facial e periférico. Cefaléia e mialgia relacionadas ao medicamento ocorreram em menos de 1% dos pacientes. A hipotensão (principalmente a hipotensão ortostática) e a exacerbação da asma brônquica foram relatadas desde a comercialização em vários países (BRUNTON, HILAL-DANDAN, KNOLLMANN, 2018; SANTOS *et al.*, 2021).

Com a recomendação do uso da ivermectina para o tratamento precoce do novo coronavírus, os brasileiros começaram a usar o medicamento não apenas nos

primeiros cinco dias do início dos sintomas, mas também de forma contínua (CRF-RS, 2020).

Apesar de ser um medicamento seguro e as complicações serem raras, seu uso costuma ser indicado em dose única, em casos específicos pode ser tomado por até três dias, mas infelizmente durante a pandemia passou a ser usado por semana e até meses, que causou intoxicação (VALÉCIO, 2021).

A ivermectina apresentou potencial antiviral *in vitro* contra o Coronavírus, assim como nos demais vírus de RNA, parece estar relacionado à sua capacidade de inibir receptores importinas α/β (IMP α/β), responsáveis por conduzir as proteínas virais para o núcleo da célula hospedeira. Esse processo bloqueia o tráfego nuclear das proteínas virais; do qual dependem o processo infecção (CALY *et al.*, 2020; SHARUN *et al.*, 2020).

Além do vírus da COVID-19, a ivermectina demonstrou também atividade antiviral *in vitro* para uma variedade de vírus como o da dengue, HIV, Influenza e encefalite equina venezuelana. No entanto, ainda não existem evidências desenvolvida que mostre sua aplicabilidade no tratamento da COVID-19 (CALY *et al.*, 2020).

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa descritiva com abordagem quantitativa. A pesquisa descritiva exige uma série de informações que permita descrever os fatos e fenômenos de acordo com o objetivo do estudo. A abordagem quantitativa engloba a quantificação dos dados caracterizado em números, informações e opiniões, utilizando técnicas estatísticas (MARINHO *et al.*, 2021).

A pesquisa será realizada através da busca das notificações de suspeitas de reações adversas relacionadas à ivermectina notificadas por meio do painel de notificações de farmacovigilância brasileiro, entre os anos de 2018 e 2022. Essas informações são disponibilizadas a partir do VigiMed (<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/dadosabertos/informacoes-analiticas/notificacoes-de-farmacovigilancia>).

As variáveis que foram observadas pertinente às características do paciente (sexo, faixa etária), tipo de notificador, por notificações suspeitas por estado

brasileiro, por medicamento e eventos adversos (PRM's mais comuns, gravidade, desfecho).

Os dados obtidos serão organizados utilizando o *Microsoft Office Excel* e será realizada estatística descritiva com apresentação de frequências absolutas e relativas.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Por se tratar de um Trabalho de Conclusão de Curso, o trabalho encontra-se em andamento e neste momento serão apresentados apenas resultados parciais.

No período entre janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2022 foram notificadas o total de 40 suspeitas de reações adversas ao uso da ivermectina no Brasil. De acordo com o painel de notificações de farmacovigilância, a maior parte das reações adversas a ivermectina aconteceram em mulheres, e no que diz respeito a faixa etária foram notificados mais casos entre pessoas de 18 a 44 anos (TABELA 1).

Tabela 1: Notificações por sexo e por faixa etária.

CARACTERÍSTICA	N	%
Gênero		
Feminino	22	55,00%
Masculino	17	17,00%
Não informado	1	2,50%
Total:	40	100%
Faixa Etária		
Menor que 01 ano	1	2,50%
12 – 17 anos	1	2,50%
18 – 44 anos	17	42,50%
45 – 64 anos	10	25,00%
Maior que 65 anos	7	17,50%
Não informado	4	10,00%
Total:	40	100%

Fonte: Painel de Notificação de Farmacovigilância ANVISA

Em relação ao total de notificações de suspeitas de reações adversas a ivermectina por ano, entre os meses de janeiro de 2018 a março de 2020 não foram notificados nenhum caso de reação adversa a ivermectina no painel de farmacovigilância brasileiro. As primeiras notificações ocorreram a partir de abril de

2020, sendo que houve um crescimento no mês de outubro de 2020 e março de 2021, representando 10% dos casos notificados em cada um desses meses (TABELA 2).

Tabela 2: Total de Notificações por ano.

Ano	Mês	Total	% do total
2020	Abril	2	5,00%
2020	Maio	1	2,50%
2020	Julho	1	2,50%
2020	Agosto	1	2,50%
2020	Outubro	4	10,00%
2020	Novembro	1	2,50%
2020	Dezembro	1	2,50%
2021	Janeiro	1	2,50%
2021	Fevereiro	2	5,00%
2021	Março	4	10,00%
2021	Abril	2	5,00%
2021	Maio	2	5,00%
2021	Junho	3	7,50%
2021	Julho	1	2,50%
2021	Agosto	2	5,00%
2021	Outubro	1	2,50%
2021	Novembro	1	2,50%
2021	Dezembro	1	2,50%
2022	Fevereiro	2	5,00%
2022	Abril	2	5,00%
2022	Maio	1	2,50%
2022	Junho	1	2,50%
2022	Julho	3	7,50%
Total		40	100,00%

Fonte: Painel de Notificação de Farmacovigilância ANVISA

A ivermectina é um antiparasitário que, embora tenha se mostrado eficaz na redução a replicação viral em ensaios in vitro ainda não foi aprovada para uso contra o COVID-19, à venda sem a prescrição e seu baixo preço contribuíram para o aumento de seu consumo durante a pandemia assim como a automedicação. Embora tenha boa margem de segurança, o uso irracional da Ivermectina não é isento de riscos e, além de representar um risco, pode ser potencializado por interações medicamentosas neurotoxicidade e hepatotoxicidade (MOLENTO,2020).

Anais do FAVE – Fórum Acadêmico da Univértix, Matipó, setembro, 2023.

Como qualquer fármaco, a Ivermectina pode se tornar tóxica para humanos se usada indiscriminadamente, sem orientação médica adequada. Nesse sentido, defender seu uso indiscriminado pode causar níveis graves de toxicidade em pessoas que consomem o medicamento de forma repetida e irresponsável (BALOK *et al.*, 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Preliminarmente as notificações em relação à utilização da ivermectina foram principalmente de mulheres na faixa etária de 18 à 44 anos. Por se tratar de um trabalho de conclusão de curso, o trabalho encontra-se em andamento. Sendo assim, ao finalizar esse estudo será possível fazer um parecer mais preciso de acordo com o contexto apresentado.

REFERÊNCIAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância**. Brasília 2008. Disponível em :<https://www.gov.br/anvisa/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/outras-publicacoes/diretrizes-para-o-gerenciamento-do-risco-em-farmacovigilancia.pdf/view> Acesso em 15 agosto, 2023.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário eletrônico**. Ministério da Saúde, Brasília.

Disponível em:http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp. Acesso em 09 de junho de 2020^a.

BAILEY, C. *et al.* Adverse drug event reporting systems: a systematic review. **Br J Clin Pharmacol**, Vancouver, v.82, n.17, p.17-29, março, 2016.

BALOK, F. *et al.* Ivermectina e seu uso no tratamento da covid-19: efeitos de diferentes concentrações do fármaco em drosophila melanogaster. **SIEPE**, Rio Grande do Sul, v.13, s.n, p.1-2, novembro, 2021.

BANDEKAR, M.S., ANWIKAR S.R., KSHIRSAGAR, N.A. Quality check of spontaneous adverse drug reaction reporting forms of different countries. **Pharmaco epidemiol Drug Saf**, s.l., v.19, n.11, p.1181-1185, novembro, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 405, de 22 de julho de 2020**. 2020. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5956497/%281%29RDC_405_2020_COMP.pdf/32673d71-222d-4af9-9fc6-f22c40a6e1b2. Acesso em: 27 março 2023.

BRASIL. Departamento de Atenção Básica, Secretaria de Políticas de Saúde, Ministério da Saúde. **Política nacional de medicamentos**. Brasília. 2001.

Disponível em:
https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf Acesso em:
15 agosto 2023.

BRUNTON, L. L., HILAL-DANDAN, R., KNOLLMANN, B. C. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman. 13ª edição. Porto Alegre: **Artmed Editora**, 17 de dezembro de 2018.

BUONFRATE, D. *et al.* Multiple-dose versus single-dose ivermectin for *Strongyloides stercoralis* infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. **The Lancet infectious diseases**, [s.l.], v.19, n.11, p.1181-1190, novembro, 2019.

CALY, L. *et al.* The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral research**, [s.l.], v.3, n.178, p.104787, Junho, 2020.

CHACCOUR, C. *et al.* Ivermectin and Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Keeping Rigor in Times of Urgency. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [s.l.], v. 102, n. 6 p. 1156-1157, junho 2020.

CRF – RS - CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO RIO GRANDE DO SUL. **Ivermectina**. 2020. Disponível em: <https://media.cfrs.org.br/publicacoes/2020-07%20-%20Ivermectina.pdf>. Acesso em: 15 agosto, 2023.

CRUMP, A. Ivermectin: enigmatic multifaceted 'wonder' drug continues to surprise and exceed expectations. **The Journal of Antibiotics**, Tokyo, v.70, n.5, p.495-505, maio, 2017.

DE BRITO, W. G. F., DA SILVA, J. P. D. O. Impactos neuropatológicos do COVID-19 / Neuropathological impacts of COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, [s.l.], v.3, n.3, p.4227-4235, maio, 2020.

DIAS, A. M. *et al.* Reaproveitamento de medicamentos para a COVID-19: aconselhável ou não? **Research, Society and Development**, [s.l.], v.10, n.17, p.e197101724278, dezembro, 2021.

DONALDSON L. J. *et al.* Medicação sem dano: Terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente. **Safety Challenge Lancet**, [s.l.], v. 389, n.10080, p. 1680-1681, abril, 2017.

DOYNO, C. *et al.* Toxicity of chloroquine and hydroxy chloroquine following therapeutic use or overdose. **Clinical Toxicology**, [s.l.], v.59, n.1, p.12-23, janeiro, 2021.

DUARTE, R. **Ivermectina: As atuais evidências científicas e controvérsias anti-Covid-19**. PEBMED 2021. Disponível em <https://pebmed.com.br/ivermectina-as-atuais-evidencias-cientificas-e-controversias-anti-covid-19/> . Acesso em: 27 março 2023.

FIGUEIREDO, B. Q. *et al.* Análise das possíveis intoxicações decorrentes do uso indiscriminado da ivermectina e hidroxicloroquina durante a pandemia de COVID-19. **Research, Society and Development**, [s.l.], v.11, n.3, p. e14511326441, fevereiro, 2022.

GUIMARÃES, A. S.; CARVALHO, W, R, G. Desinformação, Negacionismo e Automedicação: a relação da população com as drogas “milagrosas” em meio à pandemia da COVID-19. **Inter American Journal of medicine and Health**, [s.l.], v.3, s.n, agosto, 2020.

HOLMES E. A. *et al.* Prioridades de pesquisa multidisciplinar para a pandemia de COVID-19: um apelo à ação para Ciência da Saúde. **Lancet Psych**, [s.l.], v. 7, n.6, p. 547-560, junho, 2020.

LAING, R.; GILLAN, V.; DEVANEY, E. Ivermectin – Old Drug, New Tricks. **Trends in Parasitology**, [s.l.], v.33, n.6, p.463-472, março, 2017.

MAO, L. *et al.* Neurologic manifestation of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA neurology**, [s.l.], v.77, n.6, p.683-690, abril 2020.

MARINHO, A. C. H. F. *et al.* Análise do perfil de utilização de medicamentos ansiolíticos em uma unidade da Farmácia no sudoeste Baiano. **Research, Society and Development**, Bahia, v.10, n. 16, s.p, nov-dez 2021.

MC DOWELL, S.E., COLEMAN, J.J., FERNER, R.E. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. **BMJ**, [s.l.], v.332, n.7551, p.1177-1181, maio 2006.

MENEZES, C.R., *et al.* Eficácia e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19. O que sabemos até o momento? **Journal of Health & Biological Sciences**, Divinópolis. v.8, n.1, p. 1-9, 2020.

MOLENTO, M. B. COVID-19 and the rush for self-medication and self-dosing with ivermectin: a word of caution. **One Health**, [s.l.], v.24, n.10, p.100148, junho 2020;

OMS. Organização Mundial de Saúde. Segurança dos medicamentos: **um guia para detectar e notificações de reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação.** 2005. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/farmacovigilancia/outras-publicacoes/seguranca-dos-medicamentos-um-guia-para-detectar-e-notificar-reacoes-adversas-a-medicamentos.pdf/view> Acesso em: 15 ago. 2023.

OPAS. Organização Pan Americana de Saúde. **Pandemia de covid-19 permanece como emergência de saúde pública de importância Internacional.** 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/30-1-2023-pandemia-covid-19-permanece-como-emergencia-saude-publica-importancia>. Acesso em: 15 ago. 2023.

POPP, M., *et al.* Ivermectina para prevenir e tratar COVID-19. **Cochrane Data base of Systematic Reviews**, Edição 6. Art. Nº: CD015017, 2022.

RADEMAKER, M. Do women have more adverse drug reactions? **Am J Clin Dermatol**. [s.l.], v. 2, n. 6, p. 349-51, 2001.

RENDIC, S. P. Metabolism and interaction of Ivermectin with human cytochrome P450 enzymes and drug transporters, possible adverse and toxic effects. **Archives of Toxicology**, [s.l.], v.95, n. 5, p. 1535-1546, março 2021.

SANTIAGO, F.; JANUÁRIO, G. Escabiose: revisão e foco na realidade portuguesa. **Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology**. Portugal, v. 75, n. 2, p. 129-137, fevereiro 2017.

SANTOS, P. *et al.* O “kit-covid” e o Programa Farmácia Popular do Brasil, Espaço temático: covid-19-contribuições da saúde coletiva. **Cadernos de Saúde Pública**, Campo Grande, v.37, n.2, s.p, 2021

SCRIPCARU, G., MATEUS, C., NUNES, C. Adverse drug events – analysis of a decade. A Portuguese case-study, from 2004 to 2013 using hospital database. **PlosOne**. s.l., v.12, n.6, p.e0178626, junho 2017.

SHARUN, K. *et al.* Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, Índia, v.9 n.23, p.1-4, maio 2020.

SOARES J.C. *et al.*, Da desinformação ao caos: uma análise das fake News frente à pandemia do Coronavírus (COVID-19) no Brasil. **Cadernos de Prospecção**, Salvador, v.13, n.2, p.331-346, abril 2020.

SOUZA T.T. *et al.* Morbidade e mortalidade relacionadas a medicamentos no Brasil: revisão sistemática de estudos observacionais. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** Paraná, v. 35, p. 519-32, 2014.

SOUZA, L. P. S. **COVID-19 no Brasil: Os Múltiplos Olhares da Ciência para a Compreensão e Formas de Enfrentamento**. Ponta Grossa, PR. Atena, 2020. Disponível em: <https://educapes.capes.gov.br/handle/capes/574041?mode=full>
Acesso em: 27 mar. 2023.

TOGNONI, G., LAPORTE, J. R., ROZENFELD, S. Estudos de utilização de medicamentos. In: *Epidemiologia do Medicamento*, Hucit- Abrasco, São Paulo, s.v, s.n, p. 43-55, 1989.

VALÉCIO, M. D. **Uso de ivermectina causa hepatite medicamentosa em paciente com Covid-19**. ictq.com.br, 2021. Disponível em: <https://ictq.com.br/farmacia-clinica/2580-pneumologista-alerta-para-hepatite-medicamentosa-causada-pelo-uso-de-ivermectina-contra-covid-19>. Acesso em: 15 ago. 2023.

VICENTE, M. G. Vigilância pós-comercialização de produtos para a saúde: A Tecnovigilância como uma prática de Saúde Pública. **Boletim Informativo de Tecnovigilância**, Brasília, Ano III nº3, jul/ago/set, 2012.

WHO. World Health Organization. **The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment**. 2005. Disponível em:

<https://www.who.int/docs/default-source/medicines/pharmacovigilance/whocausality-assessment.pdf> Acesso em: 15 ago. 2023.