

O lago não é tão raso quanto parece

The lake is not as shallow as it seems

Genario Oliveira Santos Junior

PhD, Faculdade de Farmácia – Universidade Federal da Bahia, Salvador-Ba-Brasil

Gláucia Noblat de Carvalho Santos

Msc, Hospital Universitário Professor Edgard Santos – Universidade Federal da Bahia

Nos últimos dois anos o mundo vivenciou uma crise sanitária com a pandemia do coronavírus 19 (COVID-19). O crescimento exponencial de casos novos da doença no globo e o aumento da morbidade e mortalidade levou a busca incessante por novas terapias que pudessem aumentar as curvas de cura da infecção. As vacinas e as terapias de suporte ainda fazem parte do escopo de inúmeras Farmacêuticas que investem em pesquisa clínica para obtenção de melhores resultados.

O SARS-CoV-2, vírus causador da doença COVID-19, pode resultar em sintomas respiratórios rápidos e intensos, na insuficiência pulmonar e até o óbito.^{1,2} Dos sintomas que podem ser apresentados é reportado na literatura: a febre, tosse, mialgia ou fadiga, seguidos por pneumonia e dispnéia. Os sintomas menos comuns relatados incluem: a cefaléia, diarreia e hemoptise.³

Diversos estudos foram desenvolvidos e publicados em fontes de informação secundárias, como o Pubmed. Nos anos de 2019 e 2020, utilizando o descritor “covid-19” AND “treatment” é possível identificar 21 e 15.456 artigos indexados respectivamente, independente da sua natureza metodológica, o que demonstra um direcionamento global para este tema. Em meio a tantas informações, a interpretação e aplicabilidade clínica se configurava incerta diante da pandemia, tal fato levou a tomada de decisões na prática assistencial sustentada em evidências algumas vezes frágeis e limitadas de dados de efetividade e segurança, e que incorreriam no uso off label.

Uma destas novas possibilidades terapêuticas foi a ivermectina (IVR), um medicamento bastante conhecido como um vermífugo anti-parasitário, capaz de causar paralisia tônica muscular, e, portanto, com dados de eficácia e segurança bem estabelecidos para esta indicação⁴. Para a COVID-19 o uso da ivermectina foi avaliado em estudos in vitro e in vivo tanto na indicação profilática quanto terapêutica, em doses maiores que o habitual.

De acordo com o trabalho de FREIRE, 2022, realizado no município de Salvador – Bahia, foi observado um crescimento exponencial no consumo da ivermectina genérica nos anos de 2020 e 2021, chegando a 987,7% de aumento e um gasto estimado em R\$ 12 milhões de reais, principalmente nos meses de junho e julho/2020.⁵ Mesmo com a publicação da resolução RDC n°420/20 que excluía a ivermectina da lista de substâncias especiais, manteve-se um consumo considerável.⁶

Ao verificar os dados de Farmacovigilância obtidos no portal do VIGIMED, em 2019 não há registro de notificações de reações adversas a medicamentos (RAM) atribuídas à IVR. Já no ano de 2020, foram reportadas 11 reações adversas, não havendo diferença em sua distri-

Autor principal e correspondente:

Genario Oliveira Santos Junior

Rua Barão de Jeremoabo, 147
Ondina, Salvador - BA, 40170-115
Email: genario@ufba.br

Declaração de Conflito de interesse:

Os autores declaram não haver conflito de interesse com os dados descritos neste artigo.

Financiamento:

O estudo foi viabilizado com recursos próprios dos autores.

Contribuições dos autores:

Conceituação, metodologia, administração e planejamento:

Genario Oliveira Santos Junior

Revisão e edição:

Gláucia Noblat de Carvalho Santos

buição quanto ao sexo, e mais da metade ocorreram no segundo semestre. Em 2021, é observado quase o dobro do número de reações a IVR, 21 RAMs, a maioria ocorreu em mulheres, e com idade acima de 18 anos. 34% das RAMs foram classificadas como grave e com distribuição de ocorrência uniforme ao longo do ano.⁷ De acordo com os dados da OMS em 2019, 2020 e 2021 foram notificados 542, 1.418 e 1.252 RAMs por IVR respectivamente, logo, verifica-se também um aumento o número de RAMs. Ainda de acordo com a OMS, 57% de todas as notificações relacionadas a ivermectina foram advindas de países do continente americano.⁸

Ao comparar os dados de consumo do medicamento com o painel de farmacovigilância do nosso país, podemos levantar algumas indagações. Pode-se ratificar que a ivermectina é um medicamento seguro? Existe uma subnotificação de reações adversas a medicamentos no país?

Dados prévios que existem na literatura reportam a sua segurança da IVR em doses 150 a 200mcg/kg, quando indicados para o tratamento de doenças parasitárias.⁹ Em revisões sobre a indicação da ivermectina para COVID-19 os estudos observacionais e de intervenção (ensaios clínicos randomizados), verificou que o perfil de segurança permite o uso em ambientes de teste para esclarecer ainda mais seu papel no tratamento da COVID-19 ou os resultados encontrados não sustentam apoiar uma recomendação para seu uso em doses superiores às aprovadas.^{10,11}

Por outro lado, no contexto da vigilância da segurança de medicamentos a subnotificação é sua principal limitação. Ao tentar identificar os fatores associados à subnotificação, o desconhecimento, a desconfiança – o medo de parecer ridículo por relatar apenas suspeitas de RAM, a falta de interesse ou tempo, a insegurança- ao considerar que é quase impossível determinar se um medicamento é ou não responsável por uma determinada reação adversa e complacência – apenas medicamentos seguros são permitidos no mercado, fazem parte do cenário de justificativas para a não notificação de reações adversas para as agências sanitárias.¹² Outro fator bastante peculiar ao período de pandemia foi a subnotificação decorrente da redução da força de trabalho pelo absenteísmo de profissionais.¹³ A taxa de subnotificação de reações adversas a medicamentos (RAMs)

para sistemas de notificação espontânea pode chegar a uma mediana de subnotificação de 94%¹⁴. Segundo Mota et al 2019, a taxa de notificação é muito baixa para o Brasil (22,8 notificações/milhão de habitantes), se comparada àquelas observadas em países como Nova Zelândia, Suécia, Austrália e Suíça e somado a isto, a baixa frequência de realização da investigação de causalidade dos pares medicamento-reação adversa entre os registros.¹⁵

Diante da análise destas informações, deve-se apreciar com cautela os dados disponíveis sobre a segurança no uso de medicamentos, a despeito do exemplo da ivermectina, e que este fenômeno não se restringe ao Brasil. Pensar em estratégias para estimular a notificação de RAMs pelos profissionais de saúde, bem como, melhorar a qualidade da informação transmitida, é uma necessidade atual para a obtenção de informação sobre a segurança no uso de medicamentos.

Referências

- 1 Dong, E., Du, H. e Gardner, L. (2020). Um painel interativo baseado na Web para rastrear o COVID-19 em tempo real. *Lanceta Infect. Des.* 20, 533-534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1
- 2 Park, M., Cook, AR, Lim, JT, Sun, Y. e Dickens, BL (2020). Uma revisão sistemática da epidemiologia do COVID-19 baseada em evidências atuais. *J. Clin. Med.* 9, 967. doi: 10.3390/jcm9040967
- 3 Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2020;9:29
- 4 Caly, L., Druce, J.D., Catton, M.G., Jans, D.A., Wagstaff, K.M.(2020).The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral research*, v. 178, 104787. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104787
- 5 Freire, L. do E. S., Brito, A. C. de, Silva, D. K. C., & Farias, R. R. (2022). Aumento do uso da Ivermectina do tipo genérico durante a pandemia do COVID-19 no município de Salvador, Bahia : Increased use of generic type Ivermectin.

- tin during the COVID-19 pandemic in the municipality of Salvador, Bahia. *Brazilian Journal of Development*, 8(9), 63505–63518. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n9-206>.
- 6 Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. RDC Nº 420, DE 1º DE SETEMBRO DE 2020. Dispõe sobre a atualização do Anexo I da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 405, de 22 de julho de 2020.
 - 7 Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA.VIGI-MED. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/>. Acessado em 29/09/2022.
 - 8 OMS. Vigiaccess. Disponível em <https://www.vigiaccess.org/>. Acessado em 29/09/2022.
 - 9 Brasil. Ministério da Saúde. ANVISA. Bulário Eletrônico. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>
 - 10 J Deng 1, F Zhou 1, S Ali 1, K Heybati 2, WHou 1, E Huang 3, CY Wong . Efficacy and safety of ivermectin for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis *QJM*. 20 de dezembro de 2021;114(10):721-732 doi: 10.1093/qjmed/hcab247
 - 11 Miriam Navarro 1, Daniel Camprubí 2, Ana Requena-Méndez 2, Dora Buonfrate 3, Giovanni Giorli 3, Joseph Kamgno 4, Jacques Gardon 5, Michel Boussinesq 5, Jose Muñoz 2, Alejandro Krolewiecki Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Apr 1;75(4):827-834
 - 12 Elena Lopez Gonzalez 1, Maria T Herdeiro, Adolfo Figueiras Determinantes da subnotificação de reações adversas a medicamentos: uma revisão sistemática. *Drug Saf*. 2009;32(1):19-31.
 - 13 Pimentel A, Fernandes TB, Lima EC, Matos GC. Notificação De Eventos Adversos A Medicamentos Durante A Covid-19. *Boletim Especial COVID-19 do Observatório de Vigilância e Uso de Medicamentos*, número 4, ano 4, Maio 2020.
 - 14 Lorna Hazell 1, Saad A W Shakir. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf* . 2006;29(5):385-96.
 - 15 Daniel Marques Mota, Álvaro VigoRicardo de Souza Kuchenbecker. Adverse drug reactions reported to the Brazilian pharmacovigilance system from 2008 to 2013: descriptive study. *Cad. Saúde Pública* 35 (8) 22 Ago 2019201

