



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO
HUMANO**

MAIARA CRISTINA DE CESARO

**AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS DURANTE A PANDEMIA DO
SARS-COV2: ESTUDO ECOLÓGICO DE SÉRIE TEMPORAL INTERROMPIDA**

CANOAS, 2021

Maiara Cristina De Cesaro

**AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS DURANTE A PANDEMIA DO
SARS-COV2: ESTUDO ECOLÓGICO DE SÉRIE TEMPORAL INTERROMPIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade La Salle como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento Humano.

Orientador: Prof Dr Rafael Fernandes Zanin
Co-Orientador: Prof^a Dr^a Liciane Fernandes Medeiros

CANOAS, 2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C421a Cesaro, Maiara Cristina De.

Avaliação do consumo de medicamentos durante a pandemia do SARS-COV2: estudo ecológico de série temporal interrompida [manuscrito] / Maiara Cristina de Cesaro – 2021.

49 f.; 30 cm.

Dissertação (mestrado em Saúde e Desenvolvimento Humano) – Universidade La Salle, Canoas, 2021.

“Orientação: Prof. Dr. Rafael Fernandes Zanin”.

“Co-orientação: Prof^a. Dra. Liciane Fernandes Zanin”

1. Medicina. 2. Medicamentos. 3. Pandemia. I. Zanin, Rafael Fernandes. II. Medeiros, Liciane Fernandes. II. Título.

CDU: 616.74-009.7

Bibliotecária responsável: Michele Padilha Dall Agnol de Oliveira - CRB 10/2350

Maiara Cristina De Cesaro

**AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE MEDICAMENTOS DURANTE A PANDEMIA DO
SARS-COV2: ESTUDO ECOLÓGICO DE SÉRIE TEMPORAL INTERROMPIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Universidade La Salle como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde e Desenvolvimento Humano.

Aprovado pela banca examinadora em 16 de dezembro de 2021.

Banca Examinadora:

Prof Dr Rafael Fernandes Zanin
Orientador

Profª Drª Liciane Fernandes Medeiros
Co-orientadora

Profª. Drª. Ana Paula Duarte de Souza
PUC-RS

Prof. Dr. Marcio Manozzo Boniatti
Unilasalle- RS

Profª. Drª. Vera Maria Vieira Paniz
UNISINOS- RS

“Sucesso não é o final, fracasso não é fatal: é a coragem para
continuar que conta”.
Winston Churchill

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela força, pela luz e pela bondade em permitir que eu terminasse esse trabalho.

Agradeço a minha família pelo apoio e paciência e em especial ao meu irmão Gabriel por me auxiliar nas minhas limitações e dificuldades.

Agradeço aos meus amigos por entenderem a minha ausência.

Agradeço a Universidade La Salle pela bolsa institucional durante todo o Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano.

Agradeço aos meus colegas de profissão e à Secretaria de Saúde de São Lourenço do Oeste/SC, por cederam os dados para que essa pesquisa fosse possível.

Agradeço aos meus orientadores por todo esforço e ensinamentos durante a construção desse trabalho.

RESUMO

A pandemia pelo vírus Sars-CoV-2 trouxe grandes danos à população, seja pelo impacto à saúde das pessoas ou pelo impacto econômico. Muitos medicamentos foram testados desde o seu início para prevenir e tratar COVID-19, no entanto, foram poucos os que mostraram eficácia contra o Sars-CoV-2. Esse cenário de busca pelo medicamento ideal, acabou incentivando o consumo de medicamentos, principalmente de forma irracional. Por isso, este projeto objetivou realizar uma análise temporal do consumo de medicamentos durante a pré-pandemia e pandemia em um município do noroeste catarinense, destacando-se para os antidepressivos, ivermectina, hidroxicloroquina, azitromicina e ibuprofeno. Variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas por meio de média e desvio padrão, enquanto aquelas com distribuição não normal por mediana e intervalo interquartil. Variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências e porcentagens. As associações entre as variáveis (medicamentos vs dados COVID-19) incluíram o teste de correlação de Spearman não paramétrico do SPSS 26.0. A análise temporal indicou que o consumo de ivermectina (coeficiente, 7.71 $p=0.005$) e hidroxicloroquina (coeficiente 26.84, $p=0.021$) aumentou durante a pandemia em comparação com o período pré-pandêmico. O consumo de antidepressivos, azitromicina e ibuprofeno permaneceu estável durante o período analisado, não apresentando diferença estatística ($p \geq 0.05$). Além disso, observamos correlação positiva entre novos casos de COVID-19 e o consumo de azitromicina, hidroxicloroquina e ivermectina (Spearman rho 0.857, 0.760 e 0.741 $p < 0.01$, respectivamente). Em relação aos óbitos por COVID-19, nossos resultados mostraram correlação positiva com azitromicina (Spearman rho 0.690, $p < 0.01$) e hidroxicloroquina (Spearman rho 0.617, $p < 0.05$). O consumo de hidroxicloroquina e ivermectina aumentou na pandemia comparado à pré-pandemia, enquanto que o consumo de azitromicina, ibuprofeno e antidepressivos se manteve estável. Houve uma correlação positiva e significativa entre o consumo de azitromicina, ivermectina e hidroxicloroquina e o número de casos de COVID-19 na cidade e uma correlação positiva e significativa entre mortes e o consumo de azitromicina e hidroxicloroquina. Baseado no aumento do consumo desses medicamentos elaboramos um *podcast* para divulgar resultados de pesquisas científicas de alta qualidade e alertar sobre os riscos de se automedicar e utilizar medicamentos de forma irracional.

Palavras-chave: Pandemia. Consumo de medicamentos. Vendas de medicamentos. Casos novos COVID-19. Óbitos COVID-19.

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus pandemic has brought great harm to the population, whether due to the impact on people's health or the economic impact. Many drugs have been tested since its inception to prevent and treat COVID-19, however, few have shown efficacy against SARS-CoV-2. This search scenario for the ideal medicine ended up encouraging the consumption of medicines, mainly irrationally. Therefore, this project aimed to carry out a temporal analysis of drug consumption during the pre-pandemic and pandemic in a municipality in northwestern Santa Catarina, highlighting antidepressants, ivermectin, hydroxychloroquine, azithromycin and ibuprofen. Continuous variables with normal distribution were described as mean and standard deviation, while those with non-normal distribution were described as median and interquartile range. Categorical variables were described using frequencies and percentages. Associations between variables (drugs versus COVID-19 data) included the SPSS 26.0 nonparametric Spearman correlation test. Time analysis indicated that consumption of ivermectin (coefficient, 7.71 $p=0.005$) and hydroxychloroquine (coefficient 26.84, $p=0.021$) increased during the pandemic compared to the pre-pandemic period. The consumption of antidepressants, azithromycin and ibuprofen remained stable during the period analyzed, with no statistical difference ($p \geq 0.05$). Furthermore, we observed a positive correlation between new cases of COVID-19 and the azithromycin, hydroxychloroquine and ivermectin (Spearman rho 0.857, 0.760 and 0.741 $p < 0.01$, respectively) consumption. Regarding deaths from COVID-19, our results showed a positive correlation with azithromycin (Spearman rho 0.690, $p < 0.01$) and hydroxychloroquine (Spearman rho 0.617, $p < 0.05$). The consumption of hydroxychloroquine and ivermectin increased in the pandemic compared to the pre-pandemic, while the consumption of azithromycin, ibuprofen and antidepressants remained stable. There was a positive and significant correlation between the consumption of azithromycin, ivermectin and hydroxychloroquine and the number of COVID-19 cases in the city and a positive and significant correlation between deaths and the consumption of azithromycin and hydroxychloroquine. Based on the increased consumption of these drugs, we created a podcast to disseminate high quality scientific research results and warn about the risks of self-medicating and using drugs irrationally.

Keywords: Pandemic. Drug consumption. Drug sales. COVID-19 cases. COVID-19 deaths.

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs - Antiinflamatórios não esteroidais

CFF- Conselho Federal de Farmácia

FPVD - Banco de Dados de Farmacovigilância Francês

RAMs - Reações adversas a medicamentos

SARA - Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

SARS-CoV-2 - Coronavírus

SC - Santa Catarina

SLO - São Lourenço do Oeste

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 Perguntas de pesquisa	11
1.2 Hipótese	11
1.3 Justificativa	11
1.4 Objetivos.....	12
1.4.1 <i>Objetivo geral:</i>	12
1.4.2 <i>Objetivos específicos:</i>	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 Impacto no setor farmacêutico e utilização de medicamentos para COVID-19.....	13
2.2 Impacto do COVID-19 na saúde mental da população	15
2.3 Automedicação e efeitos adversos	16
3 MANUSCRITO	18
4 DESCRIÇÃO E APLICAÇÃO DO PRODUTO TÉCNICO.....	40
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
REFERÊNCIAS	42
ANEXO A - QUESTIONÁRIO ELABORADO PARA O PRODUTO TÉCNICO	46
APÊNDICE A - TERMO DE AUTORIZAÇÃO E COMPROMISSO PARA USO DE DADOS	48

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19, é uma doença viral causada pelo coronavírus SARS-CoV-2. O principal meio de transmissão do vírus é por meio de gotículas respiratórias às membranas da mucosa facial, como olhos, nariz e boca (YAO; NARUMIYA, 2019). A maioria dos pacientes infectados desenvolvem as formas leves e moderadas da doença, apresentando poucos sintomas ou quase nenhum sintoma (assintomáticos) (WU; MCGOOGAN, 2020). No entanto, pacientes que desenvolvem a forma grave, podem apresentar complicações como pneumonia e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), necessitando de internações e/ou ventilação mecânica. Alguns fatores são classificados como risco para a COVID-19, por estarem associadas a maior incidência de mortalidade nesses pacientes, como a presença de comorbidades e doenças crônicas (DOCHERTY et al., 2020). Atualmente, são mais de 22 milhões de casos confirmados de COVID-19 no Brasil e 600 mil óbitos acumulados, com picos que passaram de 3000 mortes/dia. Entre as cinco regiões do país, a região sul está em terceiro lugar em relação às regiões com maior número de mortes, sendo o estado de Santa Catarina o com o menor número de óbitos (BRASIL, 2021, <https://covid.saude.gov.br>).

Diante desse cenário, muitos medicamentos *off-label* têm sido utilizados para o tratamento de pacientes com COVID-19. Até o momento, comprovou-se que a dexametasona (RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2021), o tocilizumab (HORBY et al., 2021a), o remdesivir (BEIGEL et al., 2020), o paxlovid (MAHASE, 2021) e o molnupiravir (BERNAL et al., 2021) tem algum efeito para o COVID-19. Para a prevenção, as estratégias ainda se baseiam no uso de máscara e no distanciamento social (CHU et al., 2020).

Contudo, no início da pandemia muitos estudos foram desenvolvidos sobre os possíveis efeitos da ivermectina, hidroxicloroquina e azitromicina para tratamento do COVID-19. Um dos artigos que teve maior repercussão científica e na mídia, sobre os efeitos da ivermectina, foi o de Caly et al. 2020, que mostrou uma forte diminuição de células infectadas por SARS-CoV-2, em uma cultura, quando utilizada altas concentrações de ivermectina (CALY et., 2020). Além disso, a hidroxicloroquina e azitromicina também foram propostas como tratamento por estudos *in vitro*, observacionais e até mesmo ensaios clínicos, com alta fragilidade metodológica, e dos quais não se extrai nenhuma informação relevante para o desfecho da infecção (CATTEAU et al., 2020; GAUTRET et al., 2020).

Em contrapartida, o fármaco ibuprofeno trouxe grande preocupação com relação à segurança do seu uso e o risco aumentado de facilitar a entrada do SARS-CoV-2 quando utilizado. O ibuprofeno aumenta os níveis da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) no

sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, uma carboxipeptidase metálica amplamente expressa em células de todo o corpo, e atua como receptor de superfície celular para a entrada do SARS-CoV-2 (SRIDHARAN et al., 2020). Questões foram levantadas a respeito de evidências se o uso de ibuprofeno facilitaria a entrada do SARS-CoV-2 no organismo e/ou agravaria os sintomas de pacientes positivos para a doença. Houve uma forte repercussão deste tema na comunidade científica logo após o Ministério da Saúde sugerir que o uso de antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) fossem evitados (SMART et al., 2020).

Além dos medicamentos elencados acima, os antidepressivos também ganharam destaque no cenário da pandemia. Em uma reportagem da CNN Brasil, o Conselho Regional de Farmácia relatou que a venda de antidepressivos e estabilizadores de humor cresceu 17% durante a pandemia no Brasil (CNN BRASIL, 2021). A incerteza em torno da pandemia do COVID-19 e o isolamento têm sido associados a transtornos mentais como depressão, ansiedade e estresse (SHAH et al., 2021), além de distúrbios do sono e redução da atividade física (SEPÚLVELA-LOYOLA et al., 2020). Foi demonstrado que o isolamento social gera alterações na neuroplasticidade do hipocampo, levando a uma função cognitiva deficiente e anormalidades comportamentais (THAERI et al., 2021). Um estudo com residentes de lares de idosos no Canadá relatou um aumento maior que o projetado no consumo de antipsicóticos, antidepressivos, opioides, benzodiazepínicos e anticonvulsivantes durante os primeiros meses da pandemia comparado a pré-pandemia, possivelmente devido ao aumento nos casos de depressão, ansiedade e comportamentos responsivos, juntamente com menos acesso a intervenções não farmacológicas (CAMPITELLI et al., 2021).

O uso irracional, descontrolado e inadequado dos medicamentos pela população pode trazer prejuízos à saúde dos indivíduos por meio de efeitos adversos relacionados aos medicamentos (MELO et al, 2021). Levando em conta o aumento dos gastos públicos quando se torna necessário aumentar o período de internação de um paciente e/ou transferi-lo para uma Unidade de Terapia Intensiva devido ao uso incorreto de medicamentos, e indo ao encontro da prática profissional do farmacêutico, esse trabalho teve como objetivo realizar uma análise temporal do consumo de medicamentos durante a pré-pandemia e pandemia em um município do noroeste catarinense, destacando-se para os antidepressivos, ivermectina, hidroxiclороquina, azitromicina e ibuprofeno.

1.1 Perguntas de pesquisa

Este estudo pretende responder às seguintes perguntas de pesquisa:

1. Houve um aumento do consumo de antidepressivos, ivermectina, hidroxicloroquina e azitromicina e no período pandêmico comparado ao período pré-pandêmico?
2. Houve uma diminuição no consumo de ibuprofeno no período pandêmico comparado ao período pré-pandêmico?
3. Existe uma correlação positiva entre o consumo de azitromicina, hidroxicloroquina e ivermectina com o número de casos novos e óbitos por COVID-19 na cidade de São Lourenço do Oeste-SC?

1.2 Hipótese

Acreditamos que durante o ano de pandemia pelo COVID-19 houve o aumento do consumo de antidepressivos, ivermectina, hidroxicloroquina e azitromicina e uma diminuição no consumo de ibuprofeno. É possível que exista uma relação entre o aumento do consumo de azitromicina, hidroxicloroquina e ivermectina com as ondas de óbitos e casos novos de COVID-19 no município de São Lourenço do Oeste-SC.

1.3 Justificativa

Vivemos diante de um cenário de pandemia, onde as pessoas por estarem mais vulneráveis adoecem mais e conseqüentemente consomem mais medicamentos. Junto a isso, existe uma grande preocupação voltada à disseminação de informações pela internet, principalmente pelas redes sociais, sobre medicamentos que previnem e tratam COVID-19. Informações de origem desconhecida e precárias de comprovação científica sobre o uso de medicamentos, resultam em uso indevido e irracional de medicamentos, trazendo prejuízos à saúde da população, quando estes causam vários efeitos adversos ou acabam agravando ou piorando o quadro clínico de um paciente. Diante do exposto, é de importância científica analisar o perfil do consumo de medicamentos durante a pandemia para posteriormente alertar a população sobre o seu uso correto e prevenir danos à saúde.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo geral:

Analisar o consumo de medicamentos durante a pré-pandemia e pandemia em um município do noroeste catarinense.

1.4.2 Objetivos específicos:

- a. Examinar o consumo de antidepressivos, ibuprofeno, azitromicina, hidroxicloroquina e ivermectina no período pré-pandêmico comparado ao pandêmico;
- b. Avaliar a relação entre o consumo de medicamentos utilizados para o COVID-19 (Ivermectina, Azitromicina e Hidroxicloroquina) com o número de casos novos e mortes por COVID-19 no município de São Lourenço do Oeste-SC.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Impacto no setor farmacêutico e utilização de medicamentos para COVID-19

Desde o início da pandemia muitos medicamentos vêm sendo testados como possibilidades terapêuticas para tratamento do COVID-19. Diante desse cenário, o mercado farmacêutico tem enfrentado escassez de vários medicamentos, tanto aqueles usados *off-label* ou de forma irracional para tratamento do COVID-19, como de medicamentos de uso contínuo, analgésicos e suplementos alimentares. Uma pesquisa do Conselho Federal de Farmácia (CFF) mostrou que de janeiro a março de 2019 para 2020 as vendas de hidroxycloquina cresceram 68%, vitamina C 180%, paracetamol 77% (CFF, 2020). Em Portugal por exemplo, de fevereiro a abril de 2019 para 2020 os medicamentos mais vendidos foram paracetamol, ácido ascórbico, dapagliflozina mais metformina, rosuvastatina mais ezetimiba, formoterol e hidroxycloquina (ROMANO et al., 2021).

Junto a esse cenário, na mesma época de 2020, havia cerca de 924 estudos em andamento no mundo para o tratamento de COVID-19. Apenas 15% desses estudos eram baseados em métodos convencionais de ensaios clínicos, duplo-cego e multicêntrico randomizado com braço comparador, e cerca de 40% nem mesmo eram randomizados (AYATI; SAIYARSARAI; NIKFAR, 2020). Um ano depois descobriram que os corticosteroides poderiam modular a lesão pulmonar imunomediada pelo COVID-19 e reduzir a progressão para insuficiência respiratória e morte em pacientes hospitalizados.

Um grupo de pesquisadores compararam 6mg do corticosteroide dexametasona administrada uma vez ao dia por até dez dias vs cuidado usual, onde o desfecho primário era mortalidade em 28 dias. Os resultados mostraram que 454 (21,6%) pacientes alocados para dexametasona e 1.065 (24,6%) pacientes alocados para tratamento usual morreram dentro de 28 dias (razão da taxa ajustada 0,83; intervalo de confiança de 95% 0,74 a 0,92; $P < 0,001$). As reduções proporcionais e absolutas da taxa de mortalidade variaram significativamente, dependendo do nível de suporte respiratório na randomização (teste para tendência $p < 0,001$): Dexametasona reduziu mortes por um terço em pacientes recebendo ventilação mecânica invasiva (29,0% vs. 40,7%, RR 0,65 [IC 95% 0,51 a 0,82]; $p < 0,001$), por um quinto em pacientes recebendo oxigênio sem ventilação mecânica invasiva (21,5% vs. 25,0%, RR 0,80 [IC 95% 0,70 a 0,92]; $p = 0,002$), mas não reduziu a mortalidade em pacientes que não recebem suporte respiratório na randomização (17,0% vs. 13,2%, RR 1,22 [IC 95% 0,93-1,61]; $p = 0,14$) (RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2021).

Em contrapartida, outros fármacos não produziram resultados semelhantes. Um estudo conduzido no Reino Unido avaliou a eficácia e a segurança da azitromicina associada ao cuidado usual vs cuidado usual em pacientes hospitalizados com COVID-19, sendo o desfecho primário mortalidade em 28 dias. 496 (19%) pacientes alocados para azitromicina e 997 (19%) pacientes alocados para tratamento usual morreram dentro de 28 dias (razão de taxa 1,00; IC de 95% 0,90-1,12; $p = 0,99$). Não houve diferença na duração da hospitalização (mediana de 12 dias vs 13 dias) ou na proporção de pacientes que receberam alta hospitalar com vida em 28 dias (60% vs 59%; razão de taxas de 1,3; IC 95% 0,97-1,10; $p = 0,29$). Entre aqueles que não estavam em ventilação mecânica invasiva no início do estudo, não houve diferença na proporção que atendeu ao desfecho composto de ventilação mecânica invasiva ou morte (21% vs 22%; razão de risco 0,97; IC 95% 0,89-1,07; $p = 0,54$). A azitromicina foi proposta para o tratamento de COVID-19 com base na sua atividade imunomoduladora em reduzir inflamações, mas os estudos mostrando seus benefícios foram realizados *in vitro*, em animais e estudos observacionais, não refletindo em ensaios clínicos (HORBY et al., 2020b).

Em relação à hidroxicloroquina, um estudo multicêntrico comparou o seu uso vs cuidado padrão para o desfecho mortalidade em 28 dias. Os pacientes alocados para hidroxicloroquina tinham menos probabilidade de receber alta do hospital com vida em 28 dias (60,3% vs 62,8%; razão de taxas de 0,92; IC de 95% 0,85-0,99) e aqueles que não estavam em ventilação mecânica invasiva no início do estudo eram mais propensos a atingir o desfecho composto de ventilação mecânica invasiva ou morte (29,8% vs 26,5%; razão de risco 1,12; IC 95% 1,01-1,25) (HORBY et al., 2020c). O uso de hidroxicloroquina associada a azitromicina vs hidroxicloroquina na diminuição do tempo de eliminação do SARS-CoV-2 entre pacientes ambulatoriais de alto e baixo risco não acelerou a resolução dos sintomas, sendo que a combinação de hidroxicloroquina + azitromicina foi associada a efeitos colaterais gastrointestinais (JOHNSTON et al., 2021). Em fevereiro de 2021, uma revisão abordando o uso da cloroquina e hidroxicloroquina em pessoas infectadas, afirmou que esses medicamentos têm pouco ou nenhum efeito no risco de morte e provavelmente nenhum efeito na progressão para ventilação mecânica, sendo os eventos adversos triplicados em comparação ao placebo (SINGH et al., 2021).

A hidroxicloroquina foi proposta como um tratamento para COVID-19 com base principalmente em sua atividade antiviral SARS-CoV-2 *in vitro* e em dados de estudos observacionais relatando redução efetiva nas cargas virais. Contudo, sua concentração no plasma de humanos precisa ser muito mais alta para combater o COVID-19 em comparação a

malária. Altas doses provocam toxicidade cardiovascular, sendo esse efeito exacerbado quando administrado com azitromicina (HORBY et al., 2020c).

López-Medina et al. (2021) investigaram a eficácia da ivermectina em COVID-19 leve, tendo como resultado primário o tempo para resolução dos sintomas dentro de um período de acompanhamento de 21 dias. O tempo médio para resolução dos sintomas foi de 10 dias no grupo de ivermectina e de 12 dias no grupo de placebo. No 21º dia, 82% no grupo de ivermectina e 79% no grupo de placebo haviam resolvido os sintomas. O evento adverso mais comum foi cefaleia em 104 pacientes (52%) que receberam ivermectina e 111 (56%) que receberam placebo. O evento adverso sério mais comum foi a falência de vários órgãos, ocorrendo em 4 pacientes (2 em cada grupo).

O uso de antivirais como lopinavir – ritonavir também foram investigados. Pacientes foram alocados aleatoriamente para o padrão usual de cuidado vs padrão usual de cuidados associado a lopinavir – ritonavir por via oral por 10 dias ou até a alta. O desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas em 28 dias. 374 (23%) pacientes alocados para lopinavir – ritonavir e 767 (22%) pacientes alocados para tratamento usual morreram dentro de 28 dias. Não foi observado nenhuma diferença significativa no tempo até alta hospitalar com vida em ambos os grupos ou a proporção de pacientes que receberam alta do hospital vivo dentro de 28 dias (razão de taxa 0,98, IC 95% 0,91–1,05; $p = 0,53$) (HORBY et al., 2020d).

2.2 Impacto do COVID-19 na saúde mental da população

Recente reportagem obtida pela CNN Brasil, o Conselho Regional de Farmácia destacou que a venda de antidepressivos e estabilizantes de humor cresceram 17% durante a pandemia no Brasil, sendo os estados de Amazonas e Ceará que lideraram na compra de medicamentos controlados em 2020 (CNN BRASIL, 2020). A justificativa para esse aumento estaria relacionada ao desenvolvimento socioeconômico e aos determinantes sociais de saúde de cada região. Além disso, também houve um crescimento na venda de medicamentos fitoterápicos que controlam ansiedade e insônia. Segundo dados da Aspen Pharma a comercialização desses medicamentos de 2019 para 2020 aumentou 59% (CFF, 2020a).

Tanto o consumo de medicamentos como os diagnósticos de ansiedade e depressão vem crescendo ano após ano no país e no mundo. Mais de 16 milhões de pessoas no Brasil foram diagnosticadas com depressão em 2019 segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, sendo a frequência maior em mulheres (AGÊNCIA IBGE NOTÍCIAS, 2021). A pandemia pelo COVID-19 e o isolamento social acabaram intensificando esse quadro.

Um estudo realizado por questionários via web em adultos e idosos no Brasil analisou a frequência de tristeza, nervosismo e alterações do sono durante a pandemia de COVID-19. Dos 45.161 respondentes, 40,4% dos brasileiros sentiram-se frequentemente tristes ou deprimidos, 52,6% ansiosos ou nervosos; 43,5% relataram início de problemas de sono e 48,0% problema de sono prévio agravado. A tristeza e o nervosismo frequentes e as alterações do sono estiveram mais presentes entre adultos jovens, mulheres e pessoas com antecedente de depressão (BARROS et al., 2020).

Outros países parecem estar enfrentando problemas similares. Na Alemanha, os casos de ansiedade aumentaram em até 34%, e os casos de adultos recém-diagnosticados com transtorno de ansiedade aumentaram em até 40% entre janeiro-junho de 2020 comparado a janeiro-junho de 2019 (JACOB et al., 2020).

Na Polônia, o índice de insônia, depressão, solidão e fadiga durante o isolamento social no início da pandemia pelo COVID-19 representou 85,6% das mulheres, sendo que a amostra pontuou 86% acima do ponto de corte no questionário de insônia. Os entrevistados que começaram a tomar antidepressivos, ansiolíticos, sedativos e/ou outros medicamentos durante o confinamento domiciliar COVID-19 tiveram resultados mais elevados em todos os questionários. Pode ser que haja uma relação entre a fadiga e problemas psicológicos e/ou o uso inadequado dos medicamentos possa causar transtornos mentais (BARTOSZEK et al., 2020).

Um estudo realizado nos Estados Unidos investigou como o sono, a atividade física, o consumo de álcool e o uso de tabaco e drogas de adultos mudaram no início da pandemia. Sabe-se que o estilo de vida é um bom preditor para analisar os comportamentos de saúde e consequentemente na avaliação da saúde mental dos indivíduos (DE BONI et al., 2020). Os resultados mostraram que 45,4% da amostra tiveram altos níveis de atividade física, 74,7% nunca usaram tabaco, 48,6% já usaram maconha, 21,7% consumiam em média uma bebida alcoólica por dia e em torno de 20% relataram ter pelo menos uma qualidade de sono boa. 18,5% da amostra foram classificados com apresentação de sintomas moderados a graves de depressão, sendo que aqueles com escore de gravidade de depressão moderada a grave tiveram 5,32 (IC 95% = 3,73-7,58) vezes a probabilidade relativa de relatar uma diminuição na atividade física em comparação com aqueles com um escore de depressão leve ou nenhum (KNELL et al., 2020).

2.3 Automedicação e efeitos adversos

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a automedicação responsável é a “prática dos indivíduos tratarem seus próprios sintomas e males menores com medicamentos aprovados e disponíveis, sem prescrição médica, e que são seguros quando usados segundo as instruções” (CREMESP, 2012). A automedicação quando inadequada, seja pelo uso abusivo de medicamentos ou uso de medicamentos *off label*, leva ao uso irracional de medicamentos, com provável produção de efeitos indesejáveis, enfermidades, mascaramento de doenças e/ou aumento de custos para o paciente e o sistema de saúde (MELO et al., 2021).

Com o início da pandemia do COVID-19 surgiu a preocupação dessa prática tornar-se ainda mais comum. Sabe-se que o estresse é um fator independente associado à automedicação inadequada (GRAS et al., 2020) e que o sofrimento psicológico e o medo de contrair o novo coronavírus pode levar a mudanças de comportamento, incluindo dependência e automedicação injustificada. GRAS et al. (2021) descreveram as características das reações adversas a medicamentos (RAMs) associadas à automedicação que foram notificadas ao Banco de Dados de Farmacovigilância Francês (FPVD) durante a primeira onda de COVID-19 em 2020 na França. Das 3.114 RAMs notificadas 114 (3,7%) estavam vinculadas à automedicação, sendo metade das RAMs consideradas "graves", comparado a 1,6% (113 de 7.097) de RAMs notificadas em 2019.

Dentre os medicamentos com mais RAMs postulados no tratamento do COVID-19, encontra-se a hidroxicloroquina e azitromicina isoladas ou em associação, apesar da eficácia não comprovada nesta condição. Esses medicamentos seriam responsáveis por prolongar o intervalo QT e causar arritmias, levando a parada cardíaca e morte súbita (GERARD et al., 2020; DIAZ-AROCUTIPA; BRAÑEZ-CONDORENA; HERNANDEZ, 2021). Cerca de 19-33% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentam lesão cardíaca concomitante, aumentando assim o risco de medicamentos seguros causarem eventos adversos. Indivíduos com problemas cardíacos anteriores ao COVID-19 apresentam chances ainda maiores de complicações e evolução para óbito (NAKSUK; LAZAR; PEERAPHATDIT, 2020).

Se de fato esses medicamentos reduzissem a mortalidade e a morbidade de indivíduos com COVID-19, as RAMs poderiam ser controladas por meio da identificação dos grupos de risco e farmacovigilância durante o uso da terapia (ALSHOAIBI et al., 2020). Contudo, continuar utilizando esses medicamentos mesmo depois de evidências científicas robustas mostrarem que eles não são eficazes para a COVID-19, estimula o uso irracional dos medicamentos, traz prejuízos à saúde dos pacientes e não favorece o sistema de saúde.

3 MANUSCRITO

THE INFLUENCE OF COVID-19 PANDEMIC ON CONSUMPTION OF MEDICINES IN A NORTHWEST CITY IN THE SOUTH OF BRAZIL

Maiara Cristina De Cesaro^a, Andressa de Souza^{ab}, Rafael Fernandes Zanin^{a*}, Douglas Nunes Stahnke^c, Fernanda Rabaioli da Silva^a, Liciane Fernandes Medeiros^{ab}

^a Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento Humano, Universidade La Salle, Canoas 92010-000, RS, Brazil

^b Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Terapêutica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

^c Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, RS, Brazil

*Correspondence: rafael.zanin@unilasalle.edu.br

List of abbreviations:

ACE - Angiotensin-converting enzyme

ACE-2 - Angiotensin-converting enzyme 2

ANVISA - National Health Surveillance Agency

DDD - Defined daily doses

IBGE - Brazilian Institute of Geography and Statistics

NSAIDs - Non-steroidal anti-inflammatory drugs

PI - Prediction interval

SARS-CoV-2 - Coronavírus

SC - Santa Catarina

SLO - São Lourenço do Oeste

ABSTRACT

The new coronavirus disease spread rapidly throughout Brazil and the world. Urgent measures were taken for her to minimize hospitalizations and deaths and, next to that, scientific research with several types of medications were carried out in order to discover prevention and/or early treatment for COVID-19. During this period, the media had a strong influence on the dissemination of COVID-19 information over the internet, which worries health professionals with regard to the irrational use of medications. In this sense, this study aimed to analyze the influence of the COVID-19 pandemic on drug consumption in a city in the northwest of southern Brazil. Continuous variables with normal distribution were described as mean and standard deviation, while those with non-normal distribution were described as median and interquartile range. Categorical variables were described using frequencies and percentages. Temporal analysis was performed using the Prain Winsten regression with the STATA software, version 11. Associations between variables (drugs vs COVID-19 data) included the SPSS 26.0 nonparametric Spearman correlation test. Time analysis indicated that consumption of ivermectin (coefficient, 7.71 $p=0.005$) and hydroxychloroquine increased (coefficient 26.84, $p=0.021$) during the pandemic compared to the pre-pandemic period. The consumption of antidepressants, ibuprofen and azithromycin remained stable during the period analyzed, with no statistical difference ($p \geq 0.05$). Furthermore, we observed a positive correlation between new cases of COVID-19 and the consumption of azithromycin, hydroxychloroquine and ivermectin (Spearman rho 0.857, 0.760 and 0.741 $p<0.01$, respectively). Regarding deaths from COVID-19, our results showed a positive correlation with azithromycin (Spearman rho 0.690, $p<0.01$) and hydroxychloroquine (Spearman rho 0.617, $p<0.05$). The consumption of hydroxychloroquine and ivermectin increased in the pandemic compared to the pre-pandemic, while the consumption of azithromycin, ibuprofen and antidepressants remained stable. There was a positive and significant correlation between the consumption of azithromycin, ivermectin and hydroxychloroquine and the number of COVID-19 cases in the city and a positive and significant correlation between deaths and the consumption of azithromycin and hydroxychloroquine.

Keywords: Medicines consumption; COVID-19 pandemic; COVID-19 deaths.

1 INTRODUCTION

COVID-19 is an infectious disease caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2) and its main symptoms are fever, tiredness and dry cough. Most people (about 80%) recover without needing hospital treatment (PAHO, 2021). However, 20% develop the moderate and severe form of the disease, which need hospital-based interventions. Because it is caused by a virus with an important respiratory transmission, its spread is fast. In February 2020 was registered the first case of COVID-19 in Brazil and the first wave of cases and deaths happened in July of the same year, with 2,662,485 cumulative cases and 2,406 deaths accumulated in the period (BRASIL, 2021). Since the beginning of the COVID-19 pandemic, a lot of drugs have been tested as therapeutic purposes for the prevention or treatment of COVID-19, in order to alleviate symptoms, reduce disease severity, and prevent hospitalization and death.

Among these drugs, azithromycin, hydroxychloroquine and ivermectin were included, which were initially proposed as possible treatments for COVID-19. Today, there is enough evidence showing the ineffectiveness of these drugs for this purpose (BARTOSZKO et al., 2021; HORBY et al., 2020b; JOHNSTON et al., 2021; POPP et al., 2021; SINGH et al., 2021; VALLEJOS et al., 2020). A study by HORBY et al. (2020c) showed that hospitalized patients treated with hydroxychloroquine were less likely to be discharged alive within 28 days. In addition, azithromycin administered to hospitalized patients did not reduce mortality and length of hospital stay (HORBY et al., 2020b), while azithromycin associated with hydroxychloroquine in high and low-risk outpatients did not accelerate symptom resolution and was associated with gastrointestinal side effects (JOHNSTON et al., 2021). Finally, ivermectin did not anticipate time to resolution of symptoms in 21 days, 82% in the ivermectin group and 79% in the placebo group had solved symptoms on the 21st day (LOPEZ-MEDINA et al., 2021).

Nonetheless, there was a significant consumption of these drugs during the pandemic. In Brazil, sales of chloroquine and hydroxychloroquine rose from 55 million in 2019 to 91.6 million in 2020, while those of ivermectin jumped from 44.4 million to 409 million (NEXO, 2021). Regarding azithromycin, a study carried out in a Spanish hospital noted an increase in hospital consumption of antibiotics in the pandemic period compared to the pre-pandemic period, with an increase in azithromycin in March 2020 (GRAU et al., 2021). In India, the sale of azithromycin from 2018 to 2020 increased from 40 million to 90 million, while that of hydroxychloroquine from 20 million rose to 35 million during the first wave of COVID-19 cases in the country (SULIS et al., 2021).

In the same sense, the sale and use of antidepressants has increased as well. A report in the Federal Council of Pharmacy (2020) showed that antidepressant consumption increased by 17% during the pandemic in Brazil (CNN BRASIL, 2021a). A recent study carried out in Portugal analyzed the trend in the prescription of anxiolytics, sedatives and hypnotics and showed that in adults aged 65 years or more, the trend to prescribe these medications increased throughout the pandemic, especially among male and female older adults and the elderly (ESTRELA et al., 2021). In England, the total number of antidepressant prescriptions dispensed during the COVID-19 pandemic (January to December 2020) was 78 million, 4 million more than in 2019 (RABEEA et al., 2021). Uncertainty around the COVID-19 pandemic and isolation have been associated with mental disorders such as depression, anxiety and stress (SHAH et al., 2021).

In contrast, the drug ibuprofen may have been avoided. Ibuprofen increases the levels of the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) which acts as a cell surface receptor in human cells, where there was concern whether its use would favor SARS-CoV-2 infection, and/or aggravate the symptoms of positive patients for the disease (SRIDHARAN et al., 2020).

Taking into account this scenario, this study aimed to conduct a temporal analysis of drug consumption in the pre-pandemic and pandemic period in the city of São Lourenço do Oeste-SC (SLO), seeking to verify whether there is a relation between the consumption of some drugs and the number of COVID-19 confirmed cases and deaths.

2 MATERIAL AND METHODS

2.1 Study design

Interrupted time series ecological study where a temporal analysis of the consumption of medications in the pre-pandemic and pandemic periods in the city SLO was performed.

2.2 Study site

SLO is located at the northwest of Santa Catarina (SC) state, with a territorial area of 356,193km², 895 meters above sea level (Figure 1). The estimated population according to the IBGE in 2020 was 24,291 people, concentrated between 10 and 49 years of age. In 2019, the average monthly salary was 2.4 minimum wages. The proportion of employed people in relation to the total population was 47.9% (11,544 people). In comparison with other municipalities in the state, it occupied positions 55 out of 295 and 10 out of 295, respectively.

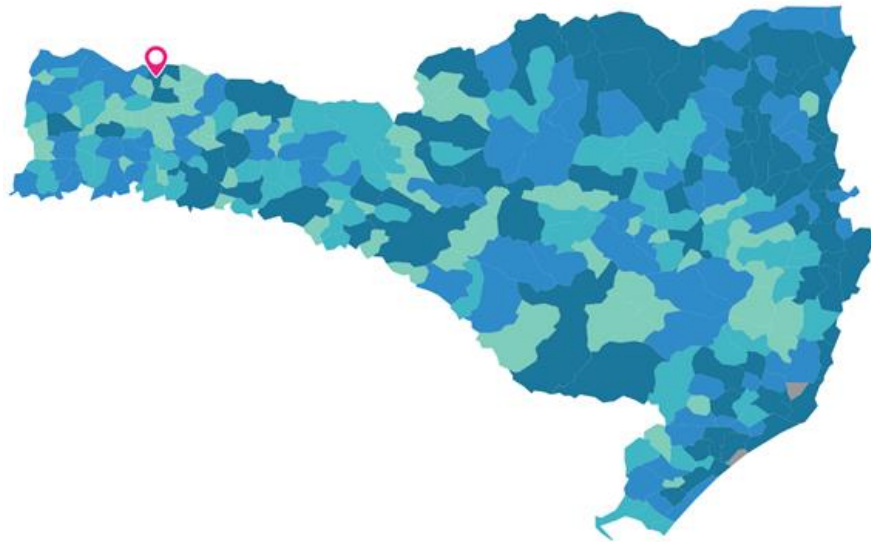


Figure 1. Geographical location of the municipality of SLO – SC.

Source:

IBGE, 2021.

2.3 Data collection

Data were collected from drug sales reports from SLO pharmacies. The municipality has 23 pharmacies and data from 10 pharmacies were included in this study. The invitation was made by electronic means and a Term of Authorization and Commitment for the use of the Data was subsequently drawn up and signed.

2.4 Time period collection

The consumption data for these drugs were separated month by month from January 2018 to March 2021. It was characterized as the pre-pandemic period from January 2018 to March 2020 and the pandemic period from April 2020 to March 2021.

2.5 COVID-19 data collection

In order to assess the progress of the pandemic and make comparisons, data were collected on the number of new and accumulated cases of COVID-19 and the number of new and accumulated deaths of coronavirus in the municipality of SLO, in the state of SC and in Brazil, using the Coronavirus Panel: <https://coronavirus.saude.gov.br/>.

2.6 Variables

- a. Temporal analysis of the consumption of antidepressants, ibuprofen, ivermectin, hydroxychloroquine and azithromycin from January 2018 to March 2021.
- b. Consumption (per 1000 population) of azithromycin, ivermectin and hydroxychloroquine related to the number of new cases and deaths from COVID-19 during the pandemic (April 2020 to March 2021) in SLO.

2.7 Drug classification

In order to separate only the drugs of interest from the total drugs that made up the reports, drugs were grouped by pharmacological classes following the National Health Surveillance Agency (ANVISA) electronic bulletin. The class of antidepressants included: duloxetine, desvenlafaxine, trazodone, fluoxetine, escitalopram, amitriptyline, citalopram, paroxetine, sertraline, venlafaxine, amitriptyline, bupropion, imipramine and others. The class of antimalarials is hydroxychloroquine, of systemic antibiotics azithromycin, of antiparasitics ivermectin and of non-narcotic analgesics and antirheumatic anti-inflammatory drugs ibuprofen.

2.8 Data presentation

Antidepressants, ibuprofen, ivermectin, hydroxychloroquine, and azithromycin were dispensed by pharmacies. The basic health units reports contained the amount of medication dispensed per pill, while the commercial pharmacies reports per box. In order to establish a unit of measure, all medicines dispensed per box were converted into tablets as indicated in the product description. The dependent variable then was the total number of pills per 1000 inhabitants and the independent variable for each three months (from January 2018 until March 2021).

To make a correlation between the consumption of azithromycin, ivermectin and hydroxychloroquine with the number of confirmed cases and deaths of COVID-19 in SLO, we normalized the data using the following formula: Total number of pills per month/total number of inhabitants in SLO*1000. The total number of inhabitants used for the calculation was estimated by Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) 2021. The dependent variable then was the total number of pills per 1000 inhabitants and the independent variable the month.

In this study, the term “consumption” is used to describe the dispensing of medication to the population, however, it is pertinent to remember that not all medication distributed is consumed.

2.9 Ethics

Data was provided only upon consent and signature of a Term of Authorization and Commitment for the use of the Data, issued in two copies, one with the researcher and the other with the person responsible for the establishment. As it does not involve human beings and other personal data, there was no need for this research to be approved by the Research Ethics Committee.

There is no conflict of interest.

2.10 Statistical analysis

Data was tabulated in Microsoft Excel and later transferred to the statistical program. Continuous variables with normal distribution were described using mean and standard deviation, while those with non-normal distribution were described using median and interquartile range. Categorical variables were described using frequencies and percentages. Temporal analysis was made using the Prain Winsten regression with the STATA software, version 11. Associations between variables (drugs vs COVID-19 data) included non-parametric Spearman correlation test from SPSS 26.0. For all analyses, the level of statistical significance for the established alpha error was $P < 0.05$ two-tailed.

3 RESULTS

3.1 Temporal analysis of antidepressants, ibuprofen, ivermectin, hydroxychloroquine and azithromycin

The number of pills of hydroxychloroquine, ivermectin, azithromycin and ibuprofen distributed per 1000 inhabitants in the city of SLO from January 2018 to March 2021 can be seen in Figure 2, and of antidepressants in figure 3. Average sales of all drugs during this period can be seen in Table 1. The table with the absolute values of the number of pills distributed by 1000 inhabitants in the city of SLO from January 2018 to March 2021 is in the supplementary material. Regarding azithromycin, ibuprofen and antidepressants, there are fluctuations over the quarters in the sale of these drugs, but the pandemic did not influence consumption. In relation to hydroxychloroquine and ivermectin, it is possible to observe an increase in sales from the third quarter of 2020. The trend analysis (Table 2) showed an increased over time in

the sale of hydroxychloroquine (coefficient 26.84, $p=0.021$) and ivermectin (coefficient, 7.71 $p=0.005$), whereas azithromycin, ibuprofen and antidepressants remained stable ($p \geq 0.05$).

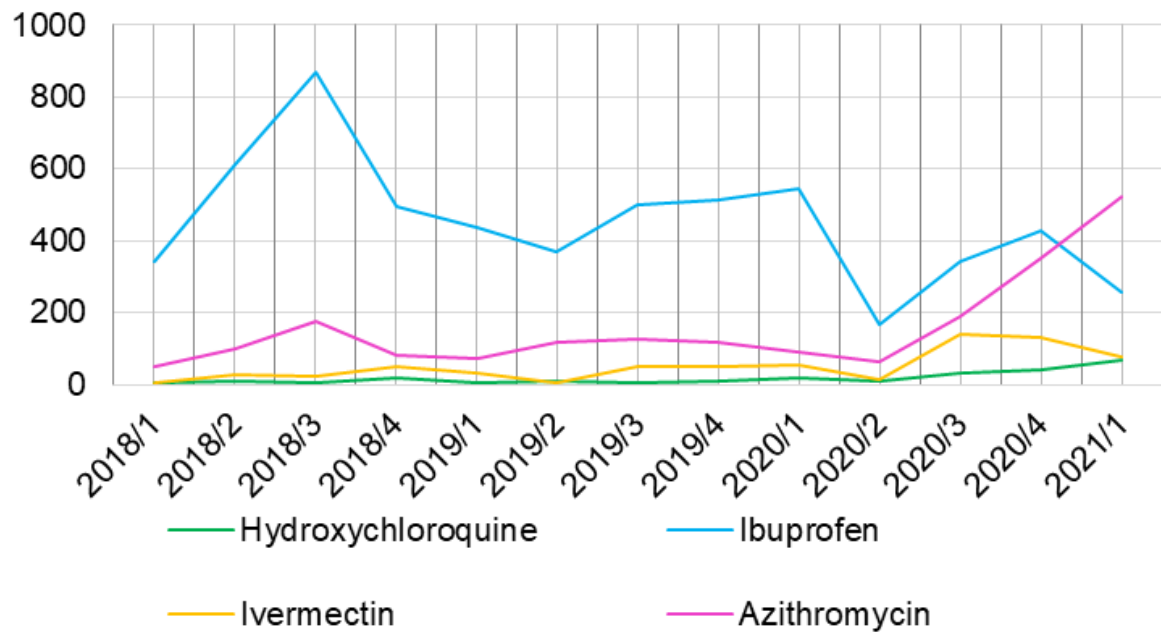


Figure 2. Number of pills sold of hydroxychloroquine, ivermectin, azithromycin and ibuprofen per 1.000 inhabitants in SLO from the 1st quarter of 2018 to the 1st quarter of 2021.

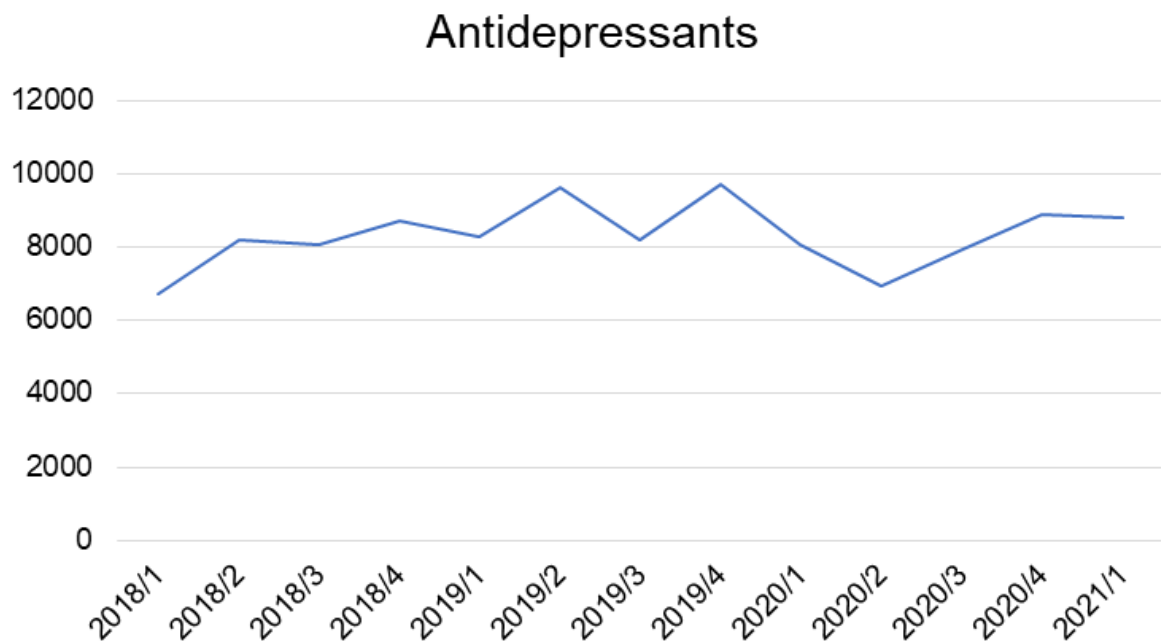


Figure 3. Number of pills sold of antidepressants per 1.000 inhabitants in SLO from the 1st quarter of 2018 to the 1st quarter of 2021.

Table 1. Average number of medicines sold per 1.000 inhabitants in SLO from the 1st quarter of 2018 to the 1st quarter of 2021.

	Mean	SD	Min	Max
Antidepressants	8321.77	870.31	6736.05	9722.66
Azithromycin	157.77	135.10	51.30	523.24
Hydroxychloroquine	17.95	18.89	6.12	69.14
Ibuprofen	452.23	174.53	166.48	868.33
Ivermectin	50.62	42.66	3.18	139.34

SD: Standard deviation; Min: minimum values; Max: maximum values.

Table 2. Trend of total medicines sales coefficients per 1.000 inhabitants in SLO from the 1st quarter of 2018 to the 1st quarter of 2021.

	Coefficient	95%CI		p-value	Trend
Antidepressants	55.99	-95.77	207.75	0.434	Stable
Azithromycin	190.17	-19.11	399.45	0.070*	Stable
Hydroxychloroquine	26.84	5.03	48.64	0.021*	Ascending
Ibuprofen	-23.3	-47.4	0.79	0.057	Stable
Ivermectin	7.71	2.93	12.49	0.005	Ascending

*Prais-Winsten with Cochrane-Orcutt transformation.

Ascending trend: positive coefficient and p-value < 0.05.

Decreasing trend: negative coefficient and p-value < 0.05.

Stable trend: p-value ≥ 0.05.

3.2 COVID-19 data SLO city, SC state and Brazil

Regarding the number of confirmed cases and deaths by COVID-19, the results are in **Figure 4**. The first wave in Brazil was in July 2020, followed by the second in January 2021 and the third starting in March 2021 (Figure 4A). The first wave in SC achieved its plateau in August 2020, the second wave in December 2020 and the third one starting in March 2021 (Figure 4B). The municipality of SLO had waves in the same months as the state of SC (Figure 4C).

In relation to coronavirus deaths, the first COVID-19 wave in Brazil started in July 2020, the second wave in February 2021 and the third wave in March 2021 (Figure 4D). In SC, the first wave plateaued in August 2020, the second wave in December 2020 and the beginning of the third in March (Figure 4E). The municipality of SLO had COVID-19 waves in the months of June, September, December 2020 and February/March 2021 (Figure 4F).

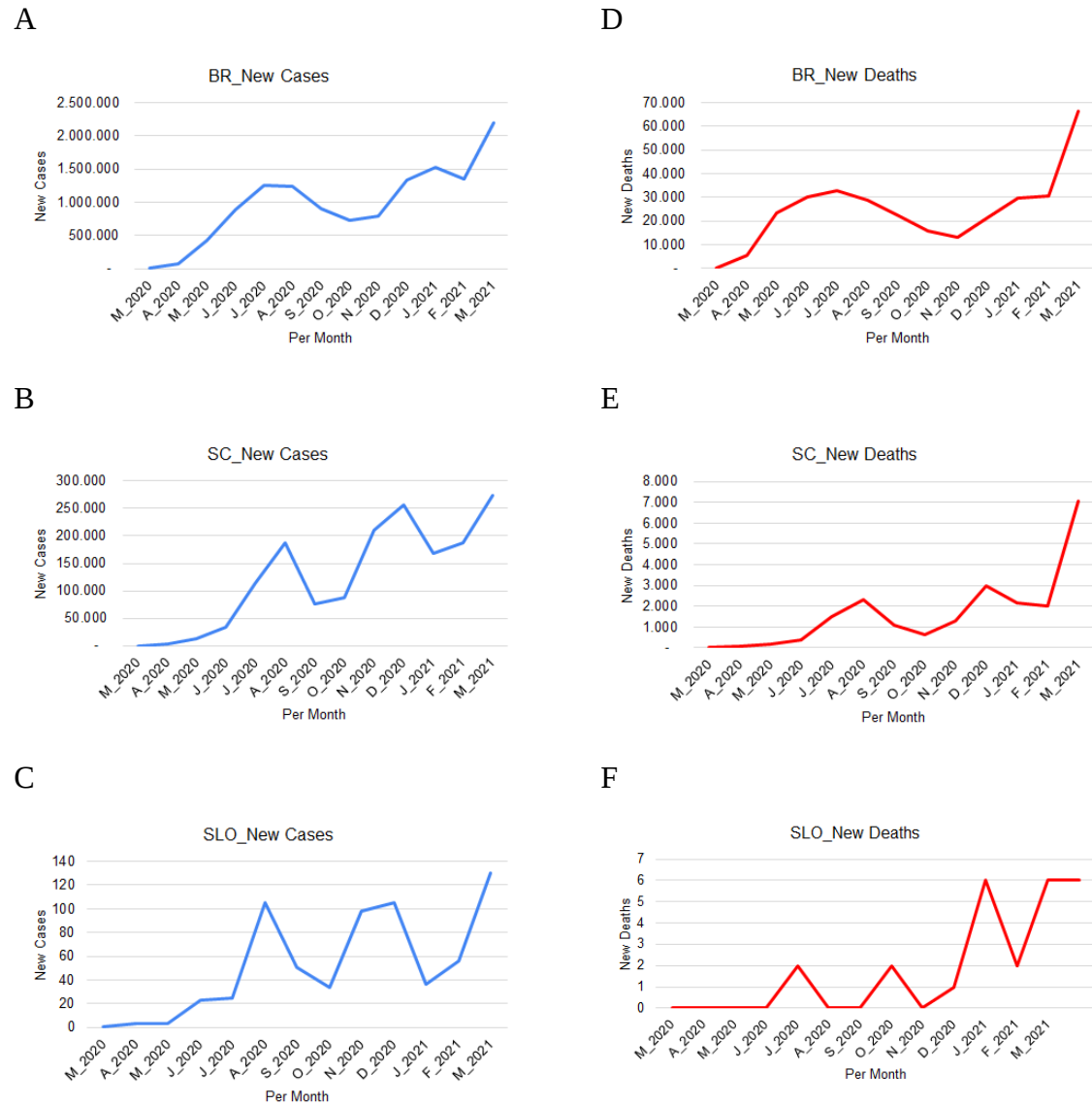


Figure 4. The letters A, B and C represent the new cases of COVID-19 March 2020 to March 2021 in Brazil, SC and SLO, respectively. The letters D, E and F represent the new deaths of COVID-19 March 2020 to March 2021 in Brazil, SC and SLO, respectively. The y axis of the graphs represents time in months. Starting with M for March, A for April, M for May, J for June, J for July, A for August, S for September, O for October, N for November, D for December, J for January, F for February and M for March.

3.3 Correlation between ivermectin, hydroxychloroquine and azithromycin and COVID-19 cases and deaths

The correlation between COVID-19 new cases and the azithromycin, hydroxychloroquine and ivermectin consumption showed a statistically significant positive correlation (Spearman rho 0.857, 0.760 and 0.741, $p < 0.01$, respectively). In Figure 5 we can observe a strong and positive linear association between COVID-19 new cases and the azithromycin (Figure 5A), hydroxychloroquine (Figure 5B) and ivermectin consumption (Figure 5C) in SLO.

Regarding COVID-19 deaths, there was a statistically significant positive correlation when compared to azithromycin (Spearman rho 0.690, $p < 0.01$) and hydroxychloroquine consumption (Spearman rho 0.617, $p < 0.05$). There was no statistically significant correlation compared with the consumption of ivermectin (Spearman rho 0.363, $p > 0.05$) (Figure 5F). Regarding the number of deaths from COVID-19 in SLO, Figure 5 shows a strong and positive association only between the consumption of azithromycin (Figure 5D) and hydroxychloroquine (Figure 5E).

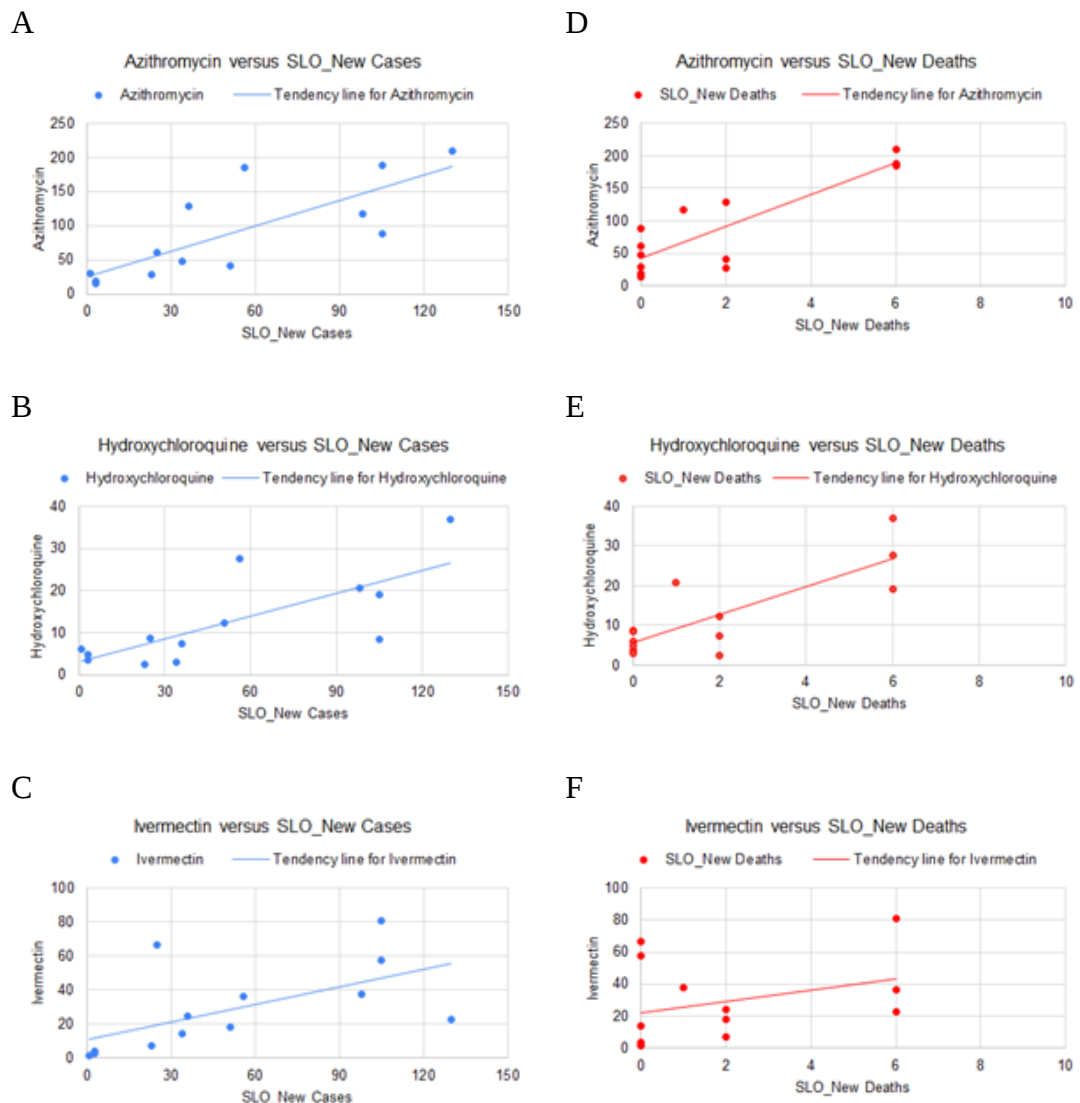


Figure 5. The letters A, B and C represent the correlation between azithromycin, hydroxychloroquine and ivermectin (per 1000 habitants) and new cases of COVID-19 in SLO from March 2020 to March 2021, respectively. The letters D, E and F represent the correlation between azithromycin, hydroxychloroquine and ivermectin (per 1000 habitants) and new deaths of COVID-19 in SLO from March 2020 to March 2021, respectively.

4 DISCUSSION

Our temporal analysis results indicate that ivermectin and hydroxychloroquine consumption increased during the pandemic when compared to pre-pandemic time in SLO. However, statistical significance was not observed in antidepressants, azithromycin and

ibuprofen consumption, remaining stable during the period analyzed. Furthermore, we observed a positive correlation among new cases of COVID-19 and the consumption of azithromycin, hydroxychloroquine and ivermectin. In relation to COVID-19 deaths, our outcomes showed positive correlation with azithromycin and hydroxychloroquine.

The temporal analysis of hydroxychloroquine we observed an increase of consumption in the pandemic compared with the pre-pandemic period. A study conducted in India showed cumulative sales of hydroxychloroquine increased by 35.4% from 2019 to 2020. In some hospitals in Spain and Italy, more than 60% of patients received hydroxychloroquine during hospitalization (ALVAREZ et al., 2020; CATTANEO et al., 2020). Also, in community pharmacies in Portugal, two months after the first confirmed cases of COVID-19, the pharmaceutical market continued to suffer from a shortage of hydroxychloroquine, where pharmacies still had difficulties to fulfill orders (ROMANO et al., 2021). And, hydroxychloroquine consumption increased significantly in March 2020 and remained high through September, with an estimated variation of +11.1 million doses (95% CI: 9.2 to 13.0 million; $P < 0.001$) in March. When compared to the number of COVID-19 cases per 100,000 population, the plateau of COVID-19 cases in India was seen in September 2020; after that peak, hydroxychloroquine sales and the number of cases started to decrease (SULIS et al., 2021).

Although the scientific literature now corroborates our findings, we can highlight two important aspects for this increase in hydroxychloroquine sales at the beginning of the pandemic: 1) an huge number of clinical studies of hydroxychloroquine for COVID-19 were launched from March to April (first months of the pandemic), and that a significant proportion of them remained active until November 2020; and 2) the health professions appear to have responded very quickly to political interest in hydroxychloroquine, while responding much more slowly to the evolving medical evidence of its lack of efficacy. In this sense, our data showed a positive and significant linear correlation between hydroxychloroquine consumption during the pandemic with new cases and deaths of COVID-19, suggesting that the consumption of this drug did not reduce new cases or deaths by COVID-19.

About ivermectin consumption, our current data showed a statistically significant increase in consumption during the pandemic when compared to the pre-epidemic period, with a positive and significant linear correlation only between the number of new COVID-19 cases in SLO. Ivermectin had already become known through a preprint publication (April 2020), where an observational case-control study evaluated the clinical efficacy of ivermectin and concluded that it was able to reduce mortality in patients. However, the result was not confirmed

and a retraction was necessary (PATEL et al., 2021). This increase in ivermectin consumption may be related to mass disclosures of the benefits of ivermectin consumption to treat COVID-19, in a study that ivermectin showed 93% inhibition of coronavirus in cell cultures within 24h, published in June 2020 (CALY et al., 2020). In July 2021, a recent study evaluated the efficacy and safety of ivermectin for the treatment and prophylaxis of COVID-19, however it was retracted after ethical problems identified (ELGAZZAR et al., 2020). On the other hand, studies with robust methodological quality have investigated the effects of ivermectin for preventing hospitalization (VALEJOS et al., 2020) or treatment (LOPEZ-MEDINA et al., 2021); and both studies concluded that there was no benefit compared to the placebo group.

Regarding azithromycin, despite no statistical significant changes observed along time ($p=0.07$), the absolute value is increasing along the years, and significant linear correlation between the number of cases and deaths of COVID-19. The proportion of antibiotic sales increased by 5.93% from 2019 to 2020, and the consumption of azithromycin with the number of COVID-19 cases per 100,000 population (January to December 2020), there was a monthly increase in the azithromycin sales trend after lockdown period (+9.5 million doses [95% CI: 6.6 to 12.3 million]; $P<0.001$) between June and September 2020 in India. After the epidemic peak in September 2020, there was a downward trend in sales from October to December 2020 (SULIS et al., 2021). An analysis of the impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial consumption in 66 hospitals in Catalonia, Spain, showed that the consumption of antibacterial in 2020, compared to 2019, by 2.31% for defined daily doses (DDD)/100 bed-days (69.38 vs. 70.99; $p < 0.001$) and by 4.15% for DDD/100 discharges (407.41 vs. 424.30; $p < 0.001$). In the intensive care unit the consumption of antibacterial use, expressed in DDD/100 discharges, in 2020 increased by 23.42%, compared to 2019 (508.12 vs. 627.21; $p < 0.001$), observed in the main antibiotic families, although it has been especially important in macrolides (especially azithromycin 275.09%; $p < 0.001$). The observed consumption of antibacterial in 2020 was 627.21 DDD/100 discharges, being above the estimated value (545.48 DDD/100 discharges) and exceeds the prediction interval (PI) based on the non-COVID-19 consumption trend from 2008 to 2019 (475.41 to 615.56 DDD/100 discharges), and the azithromycin consumption was among the antibiotics that were higher than estimated consumption values and above the calculated PI (GRAU et al., 2021a). Other study examined antibiotic consumption in COVID-19 patients admitted to five hospitals in August and September 2020 compared to 2019 and observed an increase in the pandemic compared to pre-pandemic. Azithromycin consumption increased from 11.5 DDDs per 100 occupied bed-days in 2019 to 17.0 DDDs per 100 occupied bed-days in 2020 (MUSTAFA et al., 2021). And according to our results, the correlation

showed that azithromycin also did not reduce new cases of death by COVID-19. Scientific literature concludes that this drug is not effective to treat or prevent COVID-19 and it should not be recommended in treatment guidelines for hospitalized COVID-19 patients, taking as an example the German national treatment (MALIN et al., 2021).

In relation antidepressants, a recent study about psychotropic medications and a non-psychotropic comparator (statins) in the 13 weeks before and after the first known COVID-19-related death in California (March 4, 2020), showed that within 13 weeks after March 4, 2020, there was stable fills for antidepressants (RR = 1.00, 95% CI = 0.99, 1.00) (HIRSCHTRITT et al., 2021), corroborating our current data, no variability in the consumption of antidepressants during pandemic period. The stability in the use of antidepressants could be related to non-pharmacological treatments practices or individuals who suffered from mental disorders during the pandemic did not seek medical help for a later diagnosis. On the other hand, when the analysis was done in nursing homes, in Ontario-Canada, from March 2017 to September, 2020, there was a slight increase (approximately $\leq 1\%$ for most classes) in the use of antipsychotics, antidepressants, trazodone and anticonvulsants after the pandemic period began (CAMPITELLI et al., 2021). It is known that nursing home residents are the weakest segment of the elderly population, who often suffer from multiple medical and psychiatric problems, leading to polypharmacy (MAMUN; GOH-TAN; NG, 2003). Interesting to note that the incidence of depression and anxiety decreased by 43.0% and 47.8%, respectively in April 2020; and also the first antidepressant prescription by 36.4%. In September 2020, rates of depression, anxiety disorder and self-harm were already similar to expected levels (CARR et al., 2021), contradicting expectations about the rate of depression/anxiety during the pandemic period.

As for ibuprofen, its use was questioned when there were suspicions that the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), especially ibuprofen, would act as possible drugs that would increase ACE2 and favor infection by COVID-19. This hypothesis was based under the premise that patients with diabetes and hypertension treated with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors were at increased risk of developing severe and fatal COVID-19, due to ACE inhibitors increasing the patients' ACE2 levels, facilitating the entry of the virus (FANG; KARAKIULAKIS; ROTH, 2020). During this period, the French Ministry of Health published a warning about the use of NSAIDs and the aggravation of infections by COVID-19, but so far there were no studies showing evidences that use of anti-inflammatory drugs and increase in mortality rates by COVID-19 (TUCCORI et al., 2020; ESBA et al., 2021). According to our data, there were no significant variations about ibuprofen before and during the pandemic period.

Our study has some limitations. First, the sample size of our study represents 10 of the 23 pharmacies/drugstores in the city of SLO. Second, our study was based on secondary data, then we did not collect population data, for example, age, sex, presence of comorbidities, vaccinated or not, whether they took any medication to prevent COVID-19 without a confirmed diagnosis of the disease, whether they contracted COVID-19. Third, we established the pandemic period of only 1 year including the first and second waves, being able to draw conclusions from the findings only between the analyzed period. Fourth, ecological studies cannot be used to determine the cause of something. Future studies can collect data about individuals and investigate the causality of the number of cases and deaths per COVID-19 with the consumption of medications.

5 CONCLUSION

In conclusion, consumption of ivermectin and hydroxychloroquine increased over time, whereas that of azithromycin, ibuprofen and antidepressants remained stable. We observed a positive correlation between the number of COVID-19 cases in SLO and the consumption of azithromycin, ivermectin and hydroxychloroquine, while a positive correlation was observed between deaths due to COVID-19 and the consumption of azithromycin and hydroxychloroquine. Highlight the necessity of vigilance control regarding some medicines to avoid massive consumption without proving real benefits.

REFERENCES

- ALVAREZ, Adriana et al. Prescription profile in patients with SARS-CoV-2 infection hospitalised in Aragon, Spain. **European Journal of Hospital Pharmacy**, v. 1, n. 1, p. 1-3, 2020.
- BARTOSZKO, Jessica J. et al. Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. **bmj**, v. 373, n. 949, p. 01-12, 2021.
- CALY, Leon et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral research**, v. 178, n.1, p. 104787, 2020.
- CAMPITELLI, Michael A. et al. Comparison of Medication Prescribing Before and After the COVID-19 Pandemic Among Nursing Home Residents in Ontario, Canada. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 8, p. e2118441-e2118441, 2021.
- CARR, Matthew J. et al. Effects of the COVID-19 pandemic on primary care-recorded mental illness and self-harm episodes in the UK: a population-based cohort study. **The Lancet Public Health**, v. 6, n. 2, p. e124-e135, 2021.
- CATTANEO, Dario et al. Drug–Drug Interactions and Prescription Appropriateness in Patients with COVID-19: A Retrospective Analysis from a Reference Hospital in Northern Italy. **Drugs & Aging**, v. 37, n. 12, p. 925-933, 2020.
- CNN Brasil. **Saúde: Venda de antidepressivos cresce 17% durante pandemia no Brasil.** 2021a. Disponível em: <<https://www.cnnbrasil.com.br/saude/2021/02/23/venda-de-antidepressivos-cresce-17-durante-pandemia-no-brasil>> Acesso em: 22 novembro 2021.
- BRASIL. **Coronavirus: Coronavírus Panel.** 2021. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>> Acesso em: 22 novembro 2021.
- ELGAZZAR, Ahmed et al. **Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic.** 2020.
- ESBA, Laila Carolina Abu et al. Ibuprofen and NSAID use in COVID-19 infected patients is not associated with worse outcomes: a prospective cohort study. **Infectious diseases and therapy**, v. 10, n. 1, p. 253-268, 2021.

ESTRELA, Marta et al. Prescription of anxiolytics, sedatives, hypnotics and antidepressants in outpatient, universal care during the COVID-19 pandemic in Portugal: a nationwide, interrupted time-series approach. **J Epidemiol Community Health**, 2021.

FANG, Lei; KARAKIULAKIS, George; ROTH, Michael. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. **The lancet respiratory medicine**, v. 8, n. 4, p. e21, 2020.

GRAU, Santiago et al. Evolution of antimicrobial consumption during the first wave of COVID-19 pandemic. **Antibiotics**, v. 10, n. 2, p. 132, 2021.

GRAU, Santiago et al. Antimicrobial consumption among 66 acute care hospitals in Catalonia: impact of the COVID-19 pandemic. **Antibiotics**, v. 10, n. 8, p. 943, 2021a.

HIRSCHTRITT, Matthew E. et al. Psychotropic medication prescribing during the COVID-19 pandemic. **Medicine**, v. 100, n. 43, p.1-7, 2021.

HORBY, Peter W. et al. Azithromycin in hospitalised patients with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **The Lancet**, v. 397, n. 1, p. 605-612, 2020b.

HORBY, Peter et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 1, p. 2030-2040, 2020c.

BRAZILIAN INSTITUTE OF GEOGRAPHY AND STATISTICS (IBGE). **Brasil / Santa Catarina / São Lourenço do Oeste**. 2021. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sc/sao-lourenco-do-oeste/panorama> Acesso em: 22 março 2021.

JOHNSTON, Christine et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial. **EClinicalMedicine**, v. 33, n.1, p. 01-10, 2021.

LÓPEZ-MEDINA, Eduardo et al. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 325, n. 14, p. 1426-1435, 2021.

MALIN, Jakob J. et al. Key summary of German national treatment guidance for hospitalized COVID-19 patients. **Infection**, v.1, n.1, p. 1-14, 2021.

MAMUN, K.; GOH-TAN, C. Y. E.; NG, L. L. Prescribing psychoactive medications in nursing homes: current practice in Singapore. **Singapore Med J**, v. 44, n. 12, p. 625-9, 2003.

MUSTAFA, Zia Ul et al. Antimicrobial consumption among hospitalized patients with COVID-19 in Pakistan. **SN comprehensive clinical medicine**, v. 3, n. 1, p. 1691-1695, 2021.

NEXO. **Quanto as farmacêuticas ganharam com o 'kit covid'**. 2021. Disponível em: <<https://www.nexojournal.com.br/expresso/2021/08/11/Quanto-as-farmac%C3%AAuticas-ganharam-com-o-%E2%80%98kit-covid%E2%80%99>> Acesso em: 23 novembro 2021.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). **Folha informativa sobre Covid-19**. 2021. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/covid19>> Acesso em: 23 novembro 2021.

PATEL et al. **Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness**. Disponível em: <<https://www.isglobal.org/documents/10179/6022921/Patel+et+al.+2020+version+2.pdf/adf390e0-7099-4c70-91d0-e0f7a0b69e14>> Acesso em: 22 novembro 2021.

POPP, Maria et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.7, n.CD015017.7, p. 01-159, 2021.

RABEEA, Shahad A. et al. Surging trends in prescriptions and costs of antidepressants in England amid COVID-19. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 29, n. 1, p. 217-221, 2021.

ROMANO, Sónia et al. Time-trend analysis of medicine sales and shortages during COVID-19 outbreak: Data from community pharmacies. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 17, n. 1, p. 1876-1881, 2021.

SINGH, Bhagteshwar et al. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 2, n. CD013587, p. 01-95, 2020.

SHAH, Syed Mustafa Ali et al. Prevalence, Psychological Responses and associated correlates of depression, anxiety and stress in a global population, during the coronavirus

disease (COVID-19) pandemic. **Community mental health journal**, v. 57, n. 1, p. 101-110, 2021.

SRIDHARAN, Gurusaravanan Kutti et al. COVID-19 and avoiding ibuprofen. How good is the evidence?. **American journal of therapeutics**, v. 27, n. 4, p. e400-e402, 2020.

SULIS, Giorgia et al. Sales of antibiotics and hydroxychloroquine in India during the COVID-19 epidemic: An interrupted time series analysis. **PLOS medicine**, v. 18, n. 7, p. e1003682, 2021.

TUCCORI, Marco et al. The impact of the COVID-19 “Infodemic” on drug-utilization behaviors: implications for pharmacovigilance. **Drug Safety**, v. 43, n. 8, p. 699-709, 2020.

VALLEJOS, Julio et al. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19): a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 21, n. 1, p. 1-4, 2020.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Table 1. Number of pills sold per 1.000 inhabitants in SLO from the 1st quarter of 2018 to the 1st quarter of 2021.

Year/Quarter	AD	AZ	HCQ	Ibuprofen	Ivermectin
2018/1	6736.05	51.3	6.12	343.13	3.18
2018/2	8184.85	98.16	7.35	610.79	26.86
2018/3	8087.22	174.28	6.12	868.33	24.24
2018/4	8726.83	81.67	15.92	494.59	49.96
2019/1	8304.31	70.73	6.12	437.94	32
2019/2	9614.63	115.34	7.35	368.35	6.45
2019/3	820.2	128.36	6.12	501.33	502
2019/4	9722.66	116.28	9.8	513.04	51,59
2020/1	8059.22	88.08	15.92	544.26	56.32
2020/2	6930.49	62.61	11.02	166.48	13.51
2020/3	7937.96	189.09	29.51	343.62	139.34
2020/4	8876.37	351.82	42.86	429.21	128.89
2021/1	8800.25	523.24	69.14	257.95	75.55

AD = Antidepressants; AZ = Azithromycin HCQ = Hydroxychloroquine

4 DESCRIÇÃO E APLICAÇÃO DO PRODUTO TÉCNICO

Durante a análise dos resultados desse trabalho, observamos que houve o aumento do consumo de ivermectina e hidroxicloroquina. Esses medicamentos foram muito divulgados para tratamento e prevenção do COVID-19, portanto, até o momento, as evidências científicas robustas não confirmam seus benefícios no tratamento do COVID-19. Pensando no entendimento da população sobre estudos científicos e a influência da mídia na opinião e tomada de decisão da população, elaboramos um questionário para avaliar como a ciência é vista pelo brasileiro, baseando-se no estudo de FUNK et al. (2020), que realizou uma pesquisa em 20 países e mostrou que o Brasil foi o país em que menos se confia nos cientistas (FUNK et al., 2020).

14 perguntas simples e objetivas foram elaboradas no Google Forms e divulgado por WhatsApp, Instagram e Facebook para a população de SLO e região. Dos 253 respondentes 51% residem em SLO, com idade prevalente entre 36 e 50 anos (28%). 98% consideram que os investimentos do governo em pesquisas científicas valem a pena, 99% acham que as pesquisas científicas geram benefícios para a sociedade, e 98% confiam nos cientistas. 83% compreendem as notícias científicas; e 26% acreditam que a população compreende 5 pontos em uma escala de 0 a 10 as notícias científicas. 18% acham que a mídia distorce a ciência, no entanto, 83% acreditam que a incompreensão da população nas notícias científicas afeta mais a cobertura da ciência do que a mídia. 96% tomaram a primeira dose da vacina para o COVID-19, 66% tomaram a segunda dose da vacina para o COVID-19 e 96% tomariam uma terceira dose caso fosse necessário. 98% consideram a vacina um benefício para a saúde, mas apenas 94% consideram a vacina segura (ANEXO A).

Como forma de levar informação de qualidade a população, elaboramos um *podcast* intitulado ComCIÊNCIA, que apresenta conclusões científicas de alta robustez sobre o uso da ivermectina e hidroxicloroquina no COVID-19. Além disso, falamos também sobre o uso racional de medicamentos e os riscos da automedicação e do uso irracional de medicamentos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quanto aos medicamentos hidroxicloroquina, ivermectina e azitromicina, era esperado um aumento do consumo na pandemia em relação à pré-pandemia devido à grande repercussão na mídia de estudos científicos que concluíram que essas drogas eram eficazes para COVID-19. Observamos um aumento estatisticamente significativo apenas no consumo de hidroxicloroquina e ivermectina em nosso estudo. A azitromicina já era um fármaco muito utilizado para infecções no trato respiratório pré-pandemia, a sua frequente utilização pode ter sido o motivo da tendência não crescente durante a pandemia do COVID-19.

Havia a expectativa de que o consumo de antidepressivos aumentasse durante a pandemia em decorrência do isolamento e do distanciamento social, além de mudanças na rotina e no estilo de vida da população. No entanto, não observamos um aumento no consumo de antidepressivos na pandemia em comparação com a pré-pandemia. Acredita-se que seja devido a população estudada já consumir antidepressivos pré pandemia (+50%).

Em relação ao ibuprofeno, era esperado uma diminuição do consumo na pandemia devido aos relatos da mídia de que esse medicamento facilitaria a entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas, mas nossa análise de tendência não mostrou uma diminuição do consumo durante a pandemia, assim como estudos realizados com o ibuprofeno não mostraram piora da mortalidade por SARS-CoV-2 em pacientes que utilizaram deste medicamento.

Ao relacionar o consumo de hidroxicloroquina, ivermectina e azitromicina com casos de COVID-19 e óbitos em SLO observamos que houve uma correlação linear, positiva e significativa entre os casos de COVID-19 em SLO com esses medicamentos, e uma correlação linear, positiva e significativa entre mortes por COVID-19 e o consumo de azitromicina e hidroxicloroquina. Além disso, nossas interações com a rede de proteínas não revelaram qualquer ligação que justificasse os benefícios da ivermectina em pacientes com COVID-19.

Baseado no aumento do consumo de medicamentos para prevenir e tratar COVID-19 e na preocupação por trás do consumo irracional, elaboramos um podcast para divulgar resultados de pesquisas científicas de alta qualidade e alertar sobre os riscos de se automedicar e utilizar medicamentos de forma irracional.

Nosso estudo teve algumas limitações principalmente devido ao fato de que não coletamos dados de pacientes. Assim, estudos futuros podem estar aprimorando os objetivos da nossa pesquisa e investigando o consumo de medicamentos e sua relação com óbitos e casos de COVID-19 em outras localidades geográficas.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA IBGE NOTÍCIAS. **Minuto ibge: Depressão**. 2021. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/minuto-ibge/agencia-detalle-de-midia.html?view=mediaibge&catid=2901&id=4477>> Acesso em: 22 novembro 2021.
- ALSHOAIBI, Naeem Al. et al. Saudi Heart Rhythm Society Task Force on Management of Potential Arrhythmogenicity Associated with Pharmacotherapy for COVID-19. **Annals of Saudi Medicine**, v. 40, n. 5, p. 365-372, 2020.
- AYATI, Nayyereh; SAIYARSARAI, Parisa; NIKFAR, Shekoufeh. Short and long term impacts of COVID-19 on the pharmaceutical sector. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 28, n. 2, p. 799-805, 2020.
- BARROS, Marilisa Berti de Azevedo et al. Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2020427, 2020.
- BARTOSZEK, Adrian et al. Mental well-being (depression, loneliness, insomnia, daily life fatigue) during COVID-19 related home-confinement—A study from Poland. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 20, p. 7417, 2020.
- BEIGEL, John H. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 19, p. 1813-1826, 2020.
- BERNAL et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. **New England Journal of Medicine**, v. 1 n. 1, p. 1-12, 2021.
- BRASIL. **Coronavirus: Painel Coronavírus**. 2021. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>> Acesso em: 22 novembro 2021.
- CALY, Leon et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral research**, v. 178, p. 104787, 2020.
- CAMPITELLI, Michael A. et al. Comparison of Medication Prescribing Before and After the COVID-19 Pandemic Among Nursing Home Residents in Ontario, Canada. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 8, p. e2118441-e2118441, 2021.
- CATTEAU, Lucy et al. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. **International journal of antimicrobial agents**, v. 56, n. 4, p. 106144, 2020.
- CHU, Derek K. et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **The lancet**, v. 395, n. 10242, p. 1973-1987, 2020.
- CNN Brasil. **Saúde: Venda de antidepressivos cresce 17% durante pandemia no Brasil**. 2021. Disponível em: <<https://www.cnnbrasil.com.br/saude/2021/02/23/venda-de-antidepressivos-cresce-17-durante-pandemia-no-brasil>> Acesso em: 22 novembro 2021.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Levantamento mostra como o medo da Covid-19 impactou venda de medicamentos.** 2020. Disponível em: <<https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5747>> Acesso em 22 novembro 2021.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Venda de medicamentos psiquiátricos cresce na pandemia.** 2020a. Disponível em: <<http://covid19.cff.org.br/venda-de-medicamentos-psiquiatricos-cresce-na-pandemia/>> Acesso em: 22 novembro 2021.

CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO (CREMESP). **Medicamentos livres de prescrição podem por em risco saúde da população.** 2012. Disponível em: <<https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=Jornal&id=1668>> Acesso em: 22 novembro 2021.

DE BONI, Raquel Brandini et al. Depression, anxiety, and lifestyle among essential workers: A web survey from Brazil and Spain during the COVID-19 pandemic. **Journal of medical Internet research**, v. 22, n. 10, p. e22835, 2020.

DIAZ-AROCUTIPA, Carlos; BRAÑEZ-CONDORENA, Ana; HERNANDEZ, Adrian V. QTc prolongation in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, or lopinavir/ritonavir: A systematic review and meta-analysis. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 30, n. 6, p. 694-706, 2021.

DOCHERTY, Annemarie B. et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. **bmj**, v. 369, n. 1, p. 1-12, 2020.

FUNK, Cary et al. Science and scientists held in high esteem across global publics. **Pew Research**, v. 01, n.01, p. 01-133, 2020.

GAUTRET, Philippe et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International journal of antimicrobial agents**, v. 56, n. 1, p. 105949, 2020.

GÉRARD, Alexandre et al. “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: a survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. **Therapies**, v. 75, n. 4, p. 371-379, 2020.

GRAS, Marion et al. Self-medication practices and their characteristics among French university students. **Therapies**, v. 75, n. 5, p. 419-428, 2020.

GRAS, Marion et al. Impact of the COVID-19 outbreak on the reporting of adverse drug reactions associated with self-medication. In: **Annales Pharmaceutiques Françaises. Elsevier Masson**, v. 79, n. 1, p. 522-529, 2021.

HORBY, Peter W. et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. **Medrxiv**, v. 397, n.1, p. 1637-1645, 2021a.

HORBY, Peter W. et al. Azithromycin in hospitalised patients with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **The lancet**, v. 397, n.1, p. 605-612, 2020b.

HORBY, Peter et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. **The new england journal of medicine**, v. 383, n.21, p. 1-18, 2020c.

HORBY, Peter W. et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **The Lancet**, v. 396, n. 10259, p. 1345-1352, 2020d.

JACOB, Louis et al. Impact of the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic on anxiety diagnosis in general practices in Germany. **Journal of Psychiatric Research**, v. 143, n. 1, p. 528-533, 2020.

JOHNSTON, Christine et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial. **EClinicalMedicine**, v. 33, p. 100773, 2021.

KNELL, Gregory et al. Health behavior changes during COVID-19 pandemic and subsequent “stay-at-home” orders. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 17, p. 6268, 2020.

LÓPEZ-MEDINA, Eduardo et al. Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 325, n. 14, p. 1426-1435, 2021.

MAHASE E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. **British Medical Journal**, v. 375, n. 2697, p.1, 2021.

MELO, José Romério Rabelo et al. Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n.4, p. e00053221, 2021.

NAKSUK, Niyada; LAZAR, Sorin; PEERAPHATDIT, Thoetchai. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. **European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care**, v. 9, n. 3, p. 215-221, 2020.

RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 8, p. 693-704, 2021.

ROMANO, Sónia et al. Time-trend analysis of medicine sales and shortages during COVID-19 outbreak: Data from community pharmacies. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 17, n. 1, p. 1876-1881, 2021.

SEPÚLVEDA-LOYOLA, W. et al. Impact of social isolation due to COVID-19 on health in older people: mental and physical effects and recommendations. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 24, n. 09, p. 938-947.

SHAH, Syed Mustafa Ali et al. Prevalence, Psychological Responses and associated correlates of depression, anxiety and stress in a global population, during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic. **Community mental health journal**, v. 57, n. 1, p. 101-110, 2021.

SINGH, Bhagteshwar et al. Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 2020, n. 4, p. 01-95, 2021.

SMART, Lucinda et al. A narrative review of the potential pharmacological influence and safety of ibuprofen on coronavirus disease 19 (COVID-19), ACE2, and the immune system: a dichotomy of expectation and reality. **Inflammopharmacology**, v. 28, n. 01, 1141–1152, 2020.

SRIDHARAN, Gurusaravanan Kutti et al. COVID-19 and avoiding ibuprofen. How good is the evidence?. **American journal of therapeutics**, v. 27, n. 4, p. e400-e402, 2020.

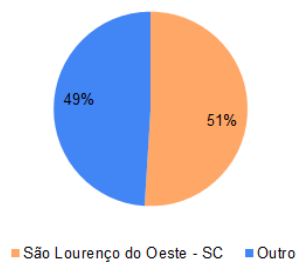
TAHERI ZADEH, Zahra et al. Depression, Anxiety and Other Cognitive Consequences of Social Isolation: drug and non-drug treatments. **International journal of clinical practice**, v.1, n.1, p. e14949, 2021.

WU, Zunyou; MCGOOGAN, Jennifer M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **Jama**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020.

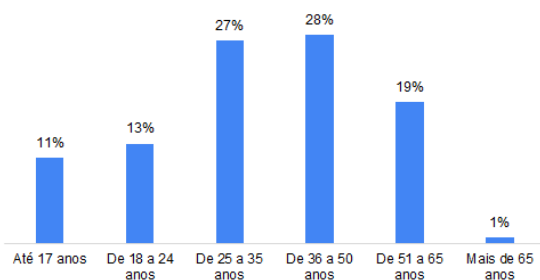
YAO, Chengcan; NARUMIYA, Shuh. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation. **British journal of pharmacology**, v. 176, n. 3, p. 337-354, 2019.

ANEXO A - QUESTIONÁRIO ELABORADO PARA O PRODUTO TÉCNICO

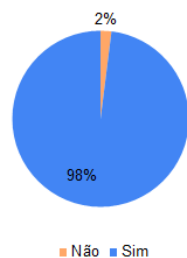
Qual município você reside?



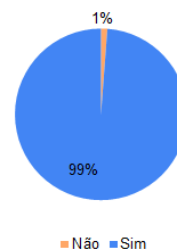
Qual sua idade?



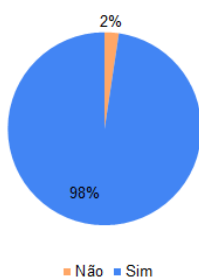
Você acha que os investimentos do governo em pesquisas científicas valem a pena?



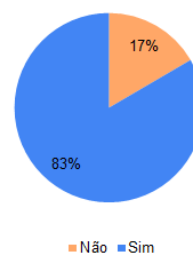
Você acha que as pesquisas científicas geram benefícios para a sociedade?



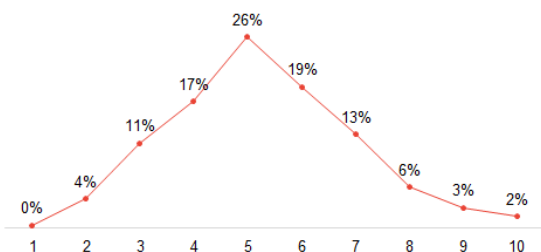
Você confia nos cientistas?



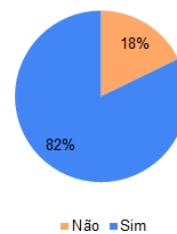
Você compreende as notícias científicas?



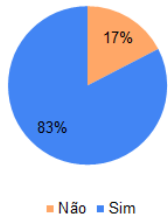
De 0 a 10 quanto você acha que a população compreende as notícias científicas?



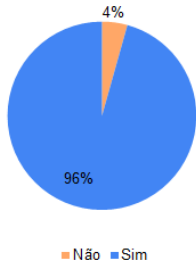
Você acha que a mídia acaba cobrindo/distorcendo a ciência?



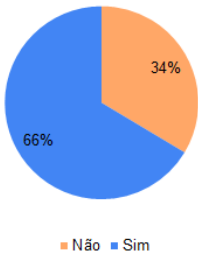
Você acha que a incompreensão da população em notícias científicas afeta mais a cobertura da ciência do que a mídia?



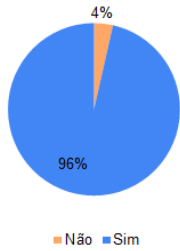
Você tomou a primeira dose da vacina para o COVID-19?



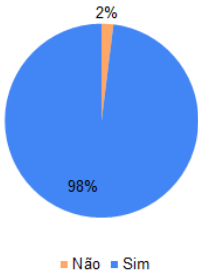
Você tomou a segunda dose da vacina para o COVID-19?



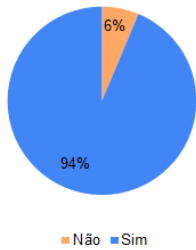
Você tomaria terceira dose da vacina para o COVID caso fosse necessário?



Para você a vacina é um benefício para a saúde?



Você considera a vacina segura?



APÊNDICE A - TERMO DE AUTORIZAÇÃO E COMPROMISSO PARA USO DE DADOS

Eu, xxx, responsável técnico pela Farmácia xxx de São Lourenço do Oeste – SC, após ter tomado conhecimento do projeto de pesquisa intitulado Avaliação do consumo de medicamentos durante um ano da pandemia pelo COVID-19, autorizo a entrega de relatórios dos medicamentos mais vendidos e sua respectiva quantidade mês a mês, durante o período de março de 2020 a fevereiro de 2021 para a pesquisadora Maiara Cristina De Cesaro.

Esta autorização está sendo concedida desde que as seguintes premissas sejam respeitadas: as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do presente projeto, onde a pesquisadora se compromete a garantir o sigilo e a privacidade das informações contidas nos relatórios.

Eu, Maiara Cristina De Cesaro, aluna do Programa de Pós Graduação Stricto Sensu da Universidade La Salle – Canoas/RS, no âmbito do meu projeto de pesquisa, me comprometo com a utilização dos dados contidos nos relatórios da farmácia e autorizados pelo seu responsável técnico, a fim de obtenção dos objetivos previstos no meu projeto de pesquisa: avaliar o consumo de medicamentos durante um ano da pandemia pelo COVID-19.

Comprometo-me a manter a confidencialidade dos dados coletados nos arquivos, bem como com a privacidade de seus conteúdos. Declaro entender que é minha a responsabilidade de cuidar da integridade das informações, de garantir a confidencialidade dos dados e de não repassar os dados coletados em sua íntegra, ou parte dele, a pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa.

São Lourenço do Oeste, 15 de março de 2021.

Assinatura e carimbo xxx
xxx, São Lourenço Do Oeste – SC.

Assinatura da pesquisadora responsável