

Perfil de prescrições de medicamentos para o tratamento da Covid-19 no Hospital Geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia

Profile of prescriptions of drugs for Covid-19 at the General Hospital of Unimed, Belém, Pará, Amazon

Perfil de prescripciones de medicamentos para Covid-19 en el Hospital General de Unimed, Belém, Pará, Amazon

Recebido: 02/11/2021 | Revisado: 11/11/2021 | Aceito: 13/11/2021 | Publicado: 21/11/2021

Ivan Pereira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0023-546X>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: ivandjsilva23@gmail.com

Maycon Ruan Lima de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5971-5452>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: mayconlab992@gmail.com

José Ronaldo Teixeira de Sousa Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8730-9304>
Centro Universitário do Estado do Pará, Brasil
E-mail: ronaldosousajr@gmail.com

Antonio dos Santos Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8567-2815>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: ansansilva47@gmail.com.br

Luana Melo Diogo de Queiroz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-5639>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: luanaqueiroz@ufpa.br

Márcia Maria Barros dos Passos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0416-6273>
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil
E-mail: mmbpassos@gmail.com

Orenzio Soler

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2246-0019>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: orenziosoler@gmail.com

Resumo

Objetivo: Investigar o perfil clínico e de prescrição de medicamentos utilizados no tratamento da Covid-19 em pacientes internados no Hospital Geral da Unimed em Belém, Pará, Amazônia. **Método:** Estudo de utilização de medicamentos, transversal, retrospectivo, exploratório, descritivo e analítico aplicado para o tratamento da Covid-19, tendo como recorte temporal o período entre abril e outubro de 2020. **Resultados:** Observou-se que os pacientes hospitalizados com a Covid-19, receberam diagnóstico predominantemente pelo método RT-PCR, sendo em sua maioria idosos ≥ 60 anos, portadores de uma ou mais comorbidades. Apresentavam leucocitose, neutrofilia, linfopenia, aumento de PCR Proteína-C-reativa e D-dímero. A média de internação foi de 12 dias. Pacientes idosos do sexo masculino, demonstraram maior vulnerabilidade. A chance de óbito foi muito expressiva em pacientes que necessitaram de intubação orotraqueal. Foram encontrados 3.398 potenciais interações, revelando maior frequência absoluta de interações do tipo farmacodinâmica ($n=2.233$) em comparação as farmacocinéticas ($n=1.165$). Categorizou-se potenciais interações, contabilizando um total de 3.379; sendo ($n=2.181$) moderadas, ($n=734$) graves e ($n=464$) leves. **Conclusão:** Houve menor ocorrência de óbitos proporcional entre os pacientes que utilizaram dexametasona em comparação com aqueles que não usaram. Houve uma maior ocorrência de óbitos entre os usuários de enoxaparina e heparina em comparação aos pacientes que não os utilizaram. Os medicamentos oseltamivir, hidroxicloroquina e azitromicina também apresentaram uma associação de risco para o desfecho óbito.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Covid-19; Farmácia hospitalar; Serviços de farmácia; Cuidado farmacêutico.

Abstract

Objective: To investigate the clinical profile and prescription of drugs used in the treatment of Covid-19 in patients admitted to the Unimed General Hospital in Belém, Pará, Amazon. **Method:** A cross-sectional, retrospective, exploratory, descriptive and analytical study on the use of medications applied to the treatment of Covid-19, with the period between April and October 2020 as a time frame. **Results:** It was observed that patients hospitalized with Covid-19, were predominantly diagnosed by the RT-PCR method, and most of them were aged ≥ 60 years, with one or more comorbidities. They presented leukocytosis, neutrophilia, lymphopenia, increased C-reactive protein and D-dimer CRP. The average hospital stay was 12 days. Elderly male patients showed greater vulnerability. The chance of death was very expressive in patients who required orotracheal intubation. A total of 3,398 potential interactions were found, revealing a higher absolute frequency of interactions of the pharmacodynamic type ($n=2,233$) compared to pharmacokinetic ones ($n=1,165$). Potential interactions were categorized, accounting for a total of 3,379; being ($n=2,181$) moderate, ($n=734$) severe and ($n=464$) mild. **Conclusion:** There was a proportional lower occurrence of deaths among patients who used dexamethasone compared to those who did not use it. There was a higher occurrence of deaths among users of enoxaparin and heparin compared to patients who did not use them. The medications oseltamivir, hydroxychloroquine and azithromycin also presented a risk association for the outcome of death.

Keywords: SARS-CoV-2; Covid-19; Hospital pharmacy; Pharmacy services; Pharmaceutical care.

Resumen

Objetivo: Investigar el perfil clínico y prescripción de fármacos utilizados en el tratamiento de Covid-19 en pacientes ingresados en el Hospital General Unimed de Belém, Pará, Amazonas. **Método:** Estudio transversal, retrospectivo, exploratorio, descriptivo y analítico sobre el uso de medicamentos aplicados al tratamiento de Covid-19, con el período de abril a octubre de 2020 como marco temporal. **Resultados:** Se observó que los pacientes hospitalizados con Covid-19, fueron diagnosticados predominantemente por el método de RT-PCR, y la mayoría de ellos tenían una edad ≥ 60 años, con una o más comorbilidades. Presentaban leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, aumento de proteína C reactiva y PCR de dímero D. La estancia hospitalaria media fue de 12 días. Los pacientes ancianos del sexo masculino mostraron una mayor vulnerabilidad. La probabilidad de muerte fue muy expresiva en pacientes que requirieron intubación orotraqueal. Se encontraron un total de 3.398 interacciones potenciales, revelando una mayor frecuencia absoluta de interacciones de tipo farmacodinámico ($n = 2.233$) en comparación con las farmacocinéticas ($n = 1.165$). Se categorizaron las interacciones potenciales, que representan un total de 3.379; siendo ($n = 2,181$) moderado, ($n = 734$) grave y ($n = 464$) leve. **Conclusión:** Hubo una ocurrencia proporcionalmente menor de muertes entre los pacientes que usaron dexametasona en comparación con los que no la usaron. Hubo una mayor incidencia de muertes entre los usuarios de enoxaparina y heparina en comparación con los pacientes que no los utilizaron. Los fármacos oseltamivir, hidroxiclороquina y azitromicina también presentaron una asociación de riesgo para el desenlace de la muerte.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; Farmacia hospitalaria; Servicios de farmacia; Cuidado farmacéutico.

1. Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS), declarou situação de pandemia da Covid-19, doença infecciosa causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), no dia 11 de março de 2020, quando 114 países totalizavam 110 mil casos da doença (Opas, 2020; Passos, Castoldi & Soler, 2021). No Brasil o primeiro caso foi confirmado em fevereiro de 2020, quando o país declarou emergência de saúde pública de importância nacional (Brasil, 2020).

No mundo, até o dia 05 de dezembro de 2020, o número de casos comprovados de Covid-19 era de 66.540.034, e 1.528.868 mortes consequentes. Até esta data o Brasil havia registrado 6.577.177 casos confirmados, ocupando o segundo lugar em número de óbitos, com 176.628 registros acumulados (Brasil, 2020; Huang et al., 2020).

A pandemia de Covid-19 no Brasil chegou a atingir 1.600 óbitos/dia, com ondas de novos casos seguidas de óbitos. No dia 17 de dezembro de 2020 o país registrou mais de 1.000 óbitos (1.059 óbitos/dia), fazendo com que os epidemiologistas constatassem que o problema estava longe de ser solucionado. Os boletins epidemiológicos de 29 de novembro a 17 de dezembro de 2020, registraram um significativo aumento no número de novos casos e de óbitos, totalizando 7.162.978 casos acumulados; um aumento de 605.801 novos casos em menos de um mês (Brasil, 2020).

O Brasil, em especial a região norte do país, conviveu com uma situação caótica nos serviços de saúde no início da pandemia de Covid-19. Hospitais superlotados não suportavam o quantitativo de pessoas acometidas pela doença. Até o dia 17 de dezembro de 2020, a Secretaria de Saúde Pública do Estado do Pará (Sespa) havia notificado 289.004 casos acumulados e

7.088 óbitos no estado. Em Belém, capital do estado, havia registros de 53.518 casos confirmados e 2.371 óbitos decorrentes da doença (Pará, 2020).

Sabe-se, que distintos fatores contribuem para a gênese de uma pandemia, sua persistência e sua extensão, impactando fortemente em sistemas de saúde fragilmente estruturados ou com falhas gerenciais. Os avanços na identificação do vírus, descrição de mecanismos fisiopatológicos, imunológicos e clínicos da Covid-19 são importantes para garantirem que condutas terapêuticas e de prevenção fossem adotadas (Opas, 2020).

A Organização Pan Americana de Saúde (Opas), recomenda que os pacientes infectados recebam terapia de suporte sintomático e os casos graves sejam manipulados sob assistência hospitalar (Opas, 2020). Entretanto, a inexistência de terapias antivirais específicas com eficácia comprovada, que atuassem diretamente nos mecanismos replicativos do SARS-CoV-2, levou a condutas médicas e governamentais equivocadas no Brasil.

Países como a China, Itália, França, Espanha; entre outros, utilizaram – no início da pandemia – terapias de uso *off-label* e compassivo, como cloroquina, hidroxicloroquina, azitromicina, lopinavir, ritonavir, faviparivir (T-705), rendesivir, ribavirina, interferon, plasma convalescente, esteroides, inibidores anti-IL, ivermectina, com base em suas propriedades antivirais ou anti-inflamatórias *in vitro* (Caly et al., 2020; Kalil, 2020; Shojaei, & Salari, 2020).

No Brasil, o Governo Federal estabeleceu o uso *off-label* para cloroquina, hidroxicloroquina, azitromicina, ivermectina, nitazoxanida e a associação lopinavir e ritonavir, estando esses fármacos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para o tratamento de outras patologias. O kit Covid – designado por *tratamento precoce* –, é uma denominação pela qual ficou conhecida a defesa negacionista do uso de medicamentos sem eficácia comprovada contra a COVID-19 promovida pelo governo Jair Bolsonaro e seus adeptos.

Desde o início da pandemia até o dia 22 de outubro de 2021, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) do Ministério da Saúde, não havia decidido esta pauta dentro do governo. Em junho de 2021, recebeu aprovação da Anvisa o medicamento rendesivir (Veklury®), para o tratamento de adultos e adolescentes com Covid-19, mas existe um entrave econômico e clínico para o uso em larga escala, já que o valor do medicamento ainda é muito caro e sua administração é por via endovenosa (Brasil, 2021).

Embora algumas dessas substâncias tenham exibido atividade farmacológica *in vitro* para o SARS-CoV-2, as evidências não suportam a eficácia e segurança da maioria desses fármacos para uso clínico, apresentando falhas terapêuticas em testes *in vivo* ou até mesmo problemas adicionais relacionados à terapêutica. Para Kalil (2020) esses estudos fracassaram por considerarem grupos únicos e sem controle simultâneo, afirmativa que é refutada por alguns estudos de caráter multicêntricos, randomizados, a exemplo do *Coalition II*, *Recovery* e *Principle*, demonstrando que não há embasamento científico para uso destes medicamentos (Furtado et al., 2021; Recovery, 2021; Principle, 2021).

É inegável que existe uma necessidade urgente para o tratamento da Covid-19, sendo o reposicionamento de fármacos uma opção mais rápida e econômica; porém, para que isso ocorresse de forma segura e eficaz seria necessário que os estudos clínicos tivessem robustez (Brasil, 2020). De acordo como Falavigna et al. (2020) “[...] não há indicação para o uso de rotina de hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina, lopinavir, corticosteroides ou tocilizumabe no tratamento da Covid-19”. Distintos órgãos e entidades a exemplo da Sociedade Brasileira de Infectologia, Pneumologia e Tisiologia, Associação de Medicina Intensiva e o Conselho Nacional de Saúde, se posicionaram contra o uso experimental desses fármacos em qualquer estágio da doença (Brasil, 2020; Cavalcanti et al., 2020).

Sabe-se que a avaliação de perfil clínico e da prescrição de medicamentos em pacientes internados com Covid-19, seja em estado moderado ou crítico, torna-se estratégico para se estabelecer condutas profissionais, em especial em ambientes hospitalares. Permite, entre outros, obter dados e informações que subsidiem intervenções futuras, com vistas ao aprimoramento dos serviços assistenciais e à promoção do uso racional de medicamentos.

Segundo World Health Organization, os estudos de utilização de medicamentos têm por definição “a comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos em uma sociedade, com ênfase especial sobre as consequências médicas, sociais e econômicas resultantes” (World Health Organization, 2017). Neste contexto, este trabalho buscou avaliar o perfil clínico de pacientes internados com Covid-19 e a prescrição de medicamentos no Hospital Geral da Unimed Belém, Pará, visando contribuir para a geração de evidências e o aprimoramento de estratégias de racionalização do uso de medicamentos.

2. Metodologia

2.1 Tipo e local do estudo

Trata-se de um estudo da utilização de medicamentos (Castro, 2000; World Health Organization, 2004), transversal, retrospectivo, descritivo e analítico do perfil clínico, da prescrição e da utilização de medicamentos em ambiente hospitalar no tratamento de pacientes com Covid-19, tendo como recorte temporal o período de abril a outubro de 2020, realizado na Farmácia Hospitalar do Hospital Geral da Unimed de Belém (HGU), componente da rede suplementar de saúde em Belém, Pará, Amazônia.

2.2 Universo do estudo

O estudo foi conduzido no HGU, localizado na rua Domingos Marreiros, Bairro de Fátima. O HGU tem 13 anos de atuação na capital paraense e é uma unidade hospitalar que atende baixa, média e alta complexidade, contando com 55 leitos, destes, 36 direcionados exclusivamente para pacientes com a Covid-19, nos anos de 2020 e 2021.

2.3 Critérios de inclusão

Pacientes internados com diagnóstico confirmado ou sugestivo de Covid-19, com período de internação igual ou superior a 24 horas, com dados clínicos e de prescrição preenchidos de forma a atender os critérios de inclusão, bem como as variáveis e indicadores descrito no instrumento de coleta, que tenham recebido prescrições de pelo menos um medicamento para mais de 24 horas. Os pacientes foram confirmados por Reação em Cadeia de Polimerase de Transcrição Reversa (RT-PCR) e Teste Rápido (TR) e/ou que por apresentarem sintomatologia foram submetidos à Tomografia Computadorizada (TC) do Tórax e referidos como sugestivos em prontuário.

2.4 Amostra, coleta de dados e informações

Para o estudo do perfil clínico e farmacoterapêutico as variáveis e indicadores utilizados neste estudo foram coletadas dos prontuários através de um questionário de pesquisa, contendo parâmetros relacionados com:

- Identificação do Paciente: Nome, sexo e idade.
- Aspectos clínicos e laboratoriais: Tipo de exame para covid-19 (RT-PCR, TR, TC sugestiva), presença ou ausência de comorbidades e se presente, o número de comorbidades relatado, parâmetros relacionados ao diagnóstico clínico e laboratorial gerados em até 48h após a internação, como saturação de oxigênio (SatO₂), leucócito, linfócitos, neutrófilos, Proteína C Reativa (PCR) e D-dímero.
- Processo de cuidado: Tempo de infecção, data de alta ou data de óbito, tempo de internação, necessidade de Suporte Ventilatório Invasivo (SVI) e local de internação (enfermaria, suporte semi-intensivo, unidade de terapia intensiva e apartamento), utilizados posteriormente para traçar o perfil clínico dos pacientes.
- Medicamentos prescritos: Fármaco, concentração, forma farmacêutica, via de administração, posologia, classes terapêuticas, tempo de tratamento, desfecho e custo do tratamento.

2.5 Análise dos dados e apresentação dos resultados

Os dados foram processados por meio do Excel[®] 2012, tratados por meio de estatística descritiva e apresentados como frequências absolutas e relativas, média, desvio-padrão, mediana, máximo e mínimo e por análise inferencial através dos testes Exato de *Fisher*, Qui-quadrado, Teste G e Teste *Odds-Ratio* (OR), usando o programa BioEstat 5.3. Os resultados foram representados quanto ao perfil clínico e correlação com os desfechos de altas e óbitos, perfil de prescrição e relação com desfechos e interações medicamentosas, sob a forma de gráficos ou tabelas e síntese narrativa, esta última embasada em estudos científicos publicados e indexados nas bases de dados PubMed, Scielo e livros relacionados.

A análise dos potenciais riscos dos medicamentos, relacionados a Interações medicamentosas (IM) foi realizada utilizando o aplicativo *drugs.com*, verificando a possibilidade de IM, suas frequências e classificando-as quanto aos mecanismos farmacocinético e/ou farmacodinâmico e gravidade ou intensidade de efeito, em leve, moderada e grave. Para as interações graves foi realizada análise dos pares de medicamentos que interagem e a frequência encontrada nas prescrições.

2.6 Aspectos éticos

Este estudo foi submetido à Plataforma Brasil de acordo com os marcos regulatórios que regulamentam as diretrizes e normas de pesquisas envolvendo seres humanos (Brasil, 2012; 2016), recebendo o CAAE nº 44255421.0.0000.0018 e Parecer Consubstanciado nº 4.665.311.

3. Resultados e Discussão

Foram analisados 319 prontuários de pacientes internados com sintomatologia suspeita de Covid-19, no período de abril a outubro de 2020. 232 prontuários atenderam aos critérios de inclusão, sendo admitido como valor de n=232. Dos 87 prontuários excluídos, 43 não apresentavam confirmação diagnóstica de Covid-19 por Reação em Cadeia da Polimerase em Transcrição Reversa (RT-PCR), Teste Rápido (TR) e/ou Tomografia Computadorizada (TC) sugestiva, 31 tinham tempo de permanência em leito hospitalar inferior a 24 horas e 13 apresentaram dados de identificação do paciente, clínicos laboratoriais e/ou de prescrições incompletos.

3.1 Perfil clínico

Entre os pacientes internados com a Covid-19, 128 (44,83%) eram do sexo masculino (55,17%) e 104 (44,83%) do sexo feminino (Tabela 1). Os estudos epidemiológicos que retratam as diferenças entre os sexos biológicos e a frequência de hospitalizações não são hegemônicos. No Brasil, o percentual de casos confirmados para homens é na faixa de 56,13% e 54,3% de hospitalizações. Algumas pesquisas realizadas em países da Europa apontam uma maior taxa de infecção nas mulheres. Na China os homens corresponderam a 65% dos pacientes (Mangia, & Gianicolo, 2020; Li et al., 2020; Martín, Bacigalupe, & Jiménez Carrillo, 2021).

Como recomendado pelo Ministério da Saúde (Brasil, 2020), 133 (55,17%) dos pacientes receberam diagnóstico da Covid-19 pelo exame RT-PCR, 46 (19,82%) por TC e 35 (15,09%) pelo TR. Os casos em que os pacientes foram submetidos ao exame de RT-PCR e foram negativos ou inconclusivos, o médico responsável complementou o diagnóstico clínico utilizando TR ou TC (Tabela 1).

Apesar da referência padrão para a confirmação do diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2, ser o RT-PCR – nem sempre este é um método disponível –, podendo sofrer interferências de fatores técnicos e temporais que contribuem para a fidelidade dos resultados, sendo que alguns pacientes a depender do tempo de infecção, podem apresentar resultados indeterminados ou falso-negativos, não excluindo a infecção e a Covid-19. Assim, sendo, pode-se considerar a TC do tórax, por ter se tornado um método bastante difundido no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com Covid-19, apresentando até

97% de sensibilidade; bem como, o teste rápido (imunocromatográfico), respeitando-se os protocolos instituídos pelo Ministério da Saúde (Tabela 1) (Hani et al., 2020).

Ressalta-se, que as recomendações do *American College of Radiology* (2020) reservam o uso da TC de tórax para os casos em que seus resultados possam influenciar no desfecho clínico do paciente e, que, muito embora achados anátomo-radiográficos bem distintos possam ser encontrados em pacientes com a Covid-19, este método não distingue com segurança se uma pneumonia tem etiologia viral, muito menos se é causada especificamente por complicações da infecção pelo SARS-CoV-2. O estudo não excluiu a possibilidade do exame TC do tórax também ter sido realizado após a admissão e confirmação da Covid-19 por outros métodos. Neste caso, a tomografia computadorizada, destina-se à avaliação das alterações pulmonares dos pacientes, bem como a evolução do tratamento, sendo que os dados levantados na pesquisa correspondem ao(s) primeiro(s) método(s) utilizado(s) no diagnóstico.

Quanto a comorbidades os achados variam de 0 a 5, com mediana de 1 e média de 1,55. Desses, 47 (20,26%) não tinham ou não relataram histórico de doença prévia e 185 (79,74%) tinham 1 ou mais comorbidades (Tabela 1).

Fang et al., (2020), em uma revisão sistemática e metanálise, registraram que a idade avançada e as comorbidades apontaram fortes evidências para o aumento da gravidade e mau prognóstico da Covid-19. A correlação de altas taxas de comorbidades com a de hospitalização e óbito também são referidas Suleyman et al. (2020) e Argenziano et al. (2020).

Os parâmetros laboratoriais dos pacientes aqui apresentados são os resultados iniciais, obtidos em até 48h de internação: 164 (71%) leucocitose, 169 (73,16%) neutrofilia, 168 (72,72%) linfopenia e 1 (0,44%) leucocitose. 144 (64,87%) Proteína-Creativa e 106 (52,47%) D-dímero. Neste momento não foi observado leucopenia e neutropenia (Tabela 1). Em pacientes graves em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), a linfopenia, aumento de D-dímero e PCR são frequentemente encontrados; principalmente quanto ao desfecho de óbito (Wang et al., 2020; Thomas-Rüddel et al., 2020).

Tabela 1 - Dados do perfil clínico de pacientes internados com Covid-19.

VARIÁVEIS	F	(%)
Sexo		
Masculino	128	55,17
Feminino	104	44,83
Exame para Covid-19		
RT-PCR	133	57,32
TR	35	15,09
TC sugestiva	46	19,82
RT-PCR*/TR	7	3,01
RT-PCR*/TC sugestiva	11	4,74
Grupo etário		
20-59	78	33,62
≥60	154	66,38
Comorbidades		
0	47	20,26
1 ou mais	185	79,74
Leucócitos		
Leucocitose	164	71
Normal	67	29
Leucopenia	0	0
Linfócitos		
Linfocitose	1	0,44
Normal	62	26,84
Linfopenia	168	72,72
Neutrófilos		
Neutrofilia	169	73,16
Normal	62	26,84
Neutropenia	0	0
D-dímero		
Alto	106	52,47
Normal	95	47,53
Proteína C Reativa (PCR)		
Alto	144	64,87
Normal	78	35,13
Desfecho		
Alta	148	67,67
Óbito	75	32,33
Tipo de leito		
Enfermaria	127	54,74
Apartamento	43	18,53
Semi-intensivo	32	13,79
UTI	30	12,94

Nota: FA = Frequência Absoluta; RT-PCR = Reação em Cadeia de Polimerase de Transcrição Reversa; TR = Teste rápido; TC = Tomografia computadorizada; RT-PCR* = Reação em Cadeia de Polimerase de Transcrição Reversa resultado negativo ou indeterminado; UTI = Unidade de Terapia Intensiva.

Fonte: Perfil de prescrições de medicamentos para covid-19 no hospital geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia.

Segundo Liu et al. (2020), a linfocitopenia, o aumento de PCR e D-dímero são achados laboratoriais comuns em pacientes hospitalizados com a Covid-19; assim como, leucopenia frequente. Reconhece-se que a leucocitose frequente se deve ao aumento nos neutrófilos. Zhang et al. (2020) relatam a linfocitopenia nos pacientes, sem ser apontado pelos autores se houve aumento de neutrófilos, correlacionando esta condição aos níveis séricos elevados de PCR e D-dímero com os casos graves.

148 (67,67%) dos pacientes hospitalizados com a Covid-19 receberam alta e 75 (32,33%) foram a óbito (Tabela 1). No estudo de metanálise de Li et al. (2020), 52% dos pacientes cursaram com alta e uma taxa de letalidade de 5% para pacientes internados com a Covid-19. Na semana epidemiológica de 23 a 44 o Brasil registrou 123,958 mortes por Covid-19 (Brasil, 2020).

Dos pacientes internados, 127 (54,74%) foram manejados em leito de enfermaria, (13,79%) em leitos semi-intensivo e 30 (12,94) em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI). A média de dias de internação hospitalar foi de 12 ($\pm 8,4$) dias, máximo de 51 e mínimo de 2 dias, com tempo de infecção médio de 8,9 ($\pm 4,5$) dias, máximo de 30 dias e mínimo de 1 dia (Tabela 1).

O contexto de pandemia expôs o Brasil a uma realidade a muito tempo reconhecida: a má distribuição geográfica de leitos hospitalares, sobretudo de leitos de cuidados intensivos. Observou-se que há no manejo hospitalar da Covid-19 uma demanda significativa de pacientes que evoluem com a necessidade de suporte intensivo. Noronha et al. (2020) através de simulações, propuseram três apontamentos sobre a Covid-19 e a estrutura de leitos do país: a necessidade de redução da propagação da infecção, expansão do número de leitos disponíveis e organização do serviço que hoje é regionalizado, também afirmaram que os hospitais de rede privada poderiam amortecer a problemática, mas com o avanço da pandemia, a rede privada também entrou em colapso.

A saturação de oxigênio (Sat. O₂) (oximetria capilar) foi realizada na triagem dos pacientes e no leito hospitalar, não sendo coletadas as evoluções dos níveis capilares de O₂ durante todo período de internação. Os pacientes admitidos tiveram uma média de Sat. O₂ de 92% ($\pm 0,07$), com mínima de 57% e máxima de 100%. Esses resultados são corroborados pelo estudo de Güçlü et al. (2020).

As variáveis preditoras para o desfecho de óbitos em pacientes internados com a Covid-19, demonstram que os pacientes internados do sexo masculino, apresentam 1,14 vezes mais chances de ir a óbito por Covid-19 que os do sexo feminino. A presença de uma ou mais comorbidades tem 2 vezes mais chances de ir a óbito e que idosos tem 5,1 vezes maior chance de evoluir para óbito que pacientes adultos (Tabela 2).

A idade média dos pacientes internados no período estudado foi de 64,4 ($\pm 18,13$) anos, máximo de 103 anos e mínimo de 20 anos, que ao serem estratificadas em dois grupos etários, apontando maior predominância de internação em indivíduos ≥ 60 anos (66,38%) (Tabela 2). Um estudo realizado com 140 pacientes internados com a Covid-19 obteve uma mediana de idade geral de 57 anos (Zhang et al., 2020). No Brasil as maiores frequências de casos de Covid-19 são em maiores de 60 anos de idade (Brasil, 2020).

A análise *Odds Ratio* (OR) revela que a elevação sérica dos marcadores D-Dímero e PCR aumentam as chances de óbito de pacientes internados em 4,41 e 3,82 vezes, respectivamente. Quanto ao suporte ventilatório invasivo (pacientes intubados) o OR mostrou que as chances de óbito destes são 75,25 vezes maiores que em pacientes não intubados (Tabela 2).

Tabela 2 - Perfil clínico em relação aos desfechos clínicos.

Variáveis	Desfecho		OR (IC-95%)
	Alta	Óbito	
Sexo			
Masculino	85	43	1,14 (0,65-1,98)
Feminino	72	32	
Nº de comorbidades			
1 ou mais	113	65	2,0 (0,94-4,33)
0	35	10	
Grupo etário			
Idoso	88	66	5,1 (2,4-10,6)
Adulto	68	10	
SVI			
Sim	8	61	76,25 (30,4-191,19)
Não	140	14	
D-dímero			
Alto	58	48	4,41 (2,26 – 8,64)
Normal	80	15	
Proteína-C-reativa (PCR)			
Alto	85	66	3,82 (1,90 – 7,68)
Normal	59	12	

Nota: OR = Odds Ratio (Razão de Chances); SVI = Suporte Ventilatório Invasivo.

Fonte: Perfil de prescrições de medicamentos para covid-19 no hospital geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia.

As variáveis grupo etário e sexo sugestionam maiores chances para o desfecho de óbito. O cálculo *Odds Ratio* (OR) considerando sexo e grupo etário fez-se conhecer que dentre os pacientes do sexo masculino, ser idoso aumenta as chances de óbito para 7,75 vezes, e para pacientes do sexo feminino e idosa aumenta as chances para 3,2 vezes. Assim, homens idosos hospitalizados foram mais vulneráveis ao óbito por Covid-19 (Tabela 3).

Tabela 3 - Análise das chances de óbito por sexo.

Variáveis	Desfecho		OR (IC-95%)
	Alta	Óbito	
Masculino			
Grupo etário			
Idoso	35	37	7,75 (2,9 – 20,4)
Adulto	44	6	
Feminino			
Grupo etário			
Idoso	46	28	3,20 (0,99 – 10,2)
Adulto	21	4	

Nota: OR = Odds Ratio (Razão de Chances); SVI = Suporte Ventilatório Invasivo.

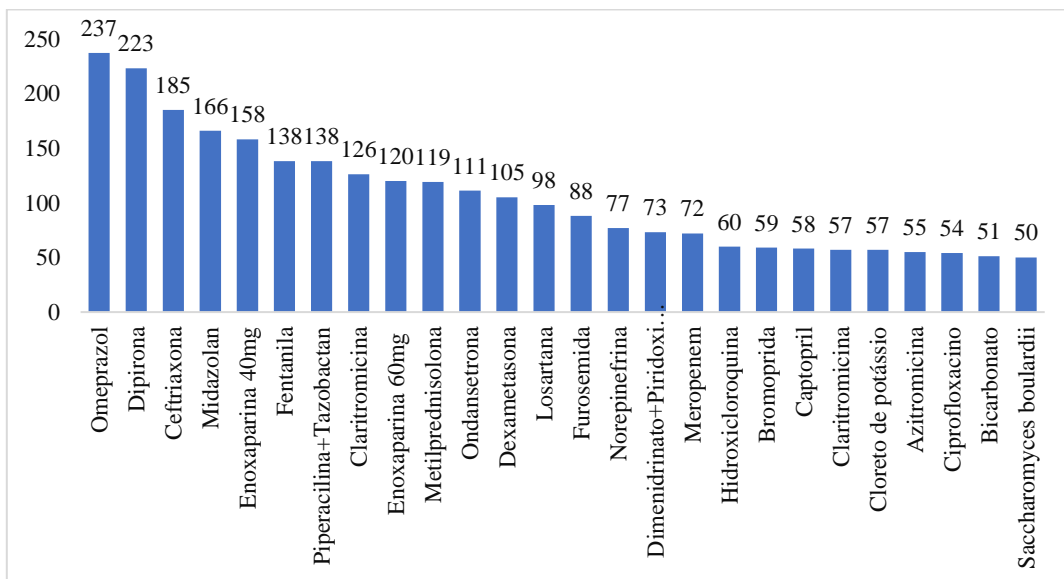
Fonte: Perfil de prescrições de medicamentos para covid-19 no hospital geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia.

3.2 Perfil Farmacoterapêutico

Conhecer a frequência de prescrição médica é importante no contexto da Farmácia Hospitalar, permitindo delinear informações concisas e voltadas para a realidade da instituição. Proporciona compreender como a terapêutica de uma determinada patologia se estabelece, identificando problemas no uso de medicamentos, propondo políticas de segurança de medicamentos, guiando a seleção de medicamentos e as outras fases da assistência farmacêutica; entre outras inúmeras possibilidades (Santos, Torriani, & Barros, 2013).

Nos 232 prontuários analisados foram encontrados 160 diferentes tipos de fármacos, divididos em 65 classes terapêuticas distintas. A análise dos medicamentos que mais receberam prescrições revelou uma diversidade do arsenal terapêutico significativa, 12 fármacos mantiveram uma frequência de prescrição >100 vezes (Figura 1).

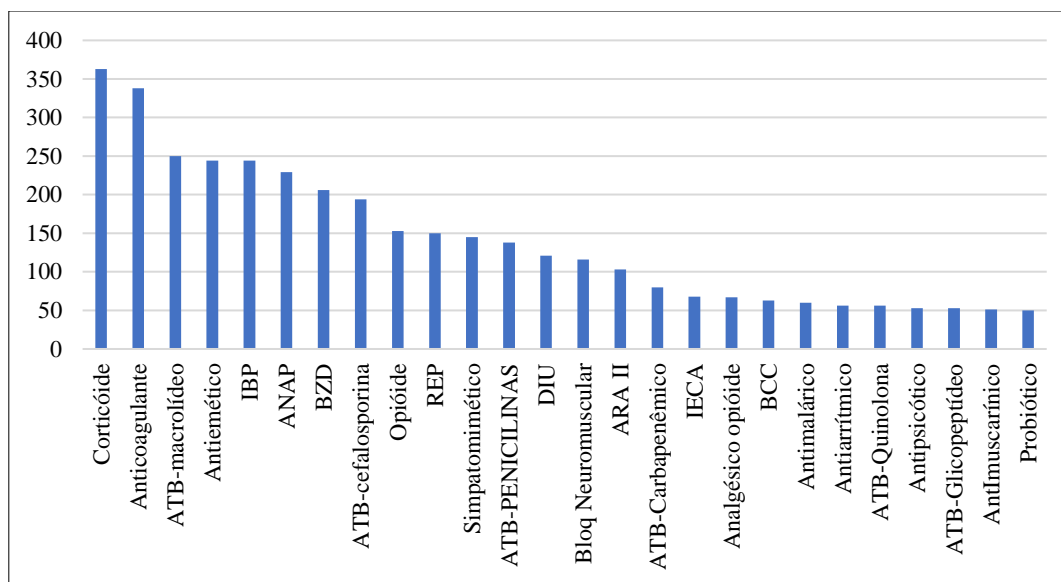
Figura 1 - Frequência dos fármacos mais prescritos.



Fonte: Perfil de prescrições de medicamentos para covid-19 no hospital geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia.

As principais classes terapêuticas dos medicamentos prescritos para os pacientes com a Covid-19 apontam os corticoides (n=363), anticoagulantes (n=338), antibióticos macrolídeos (n=250), antieméticos (n=244), inibidores de bomba de prótons (n=244), analgésicos e antipiréticos (n=229), benzodiazepínicos (n=206), antibióticos cefalosporínicos (n=194), opióides (n=153) e repositores hidroeletrólíticos (n=150) como os mais frequentes (Figura 2).

Figura 2 - Classes terapêuticas prescritas com mais frequência.



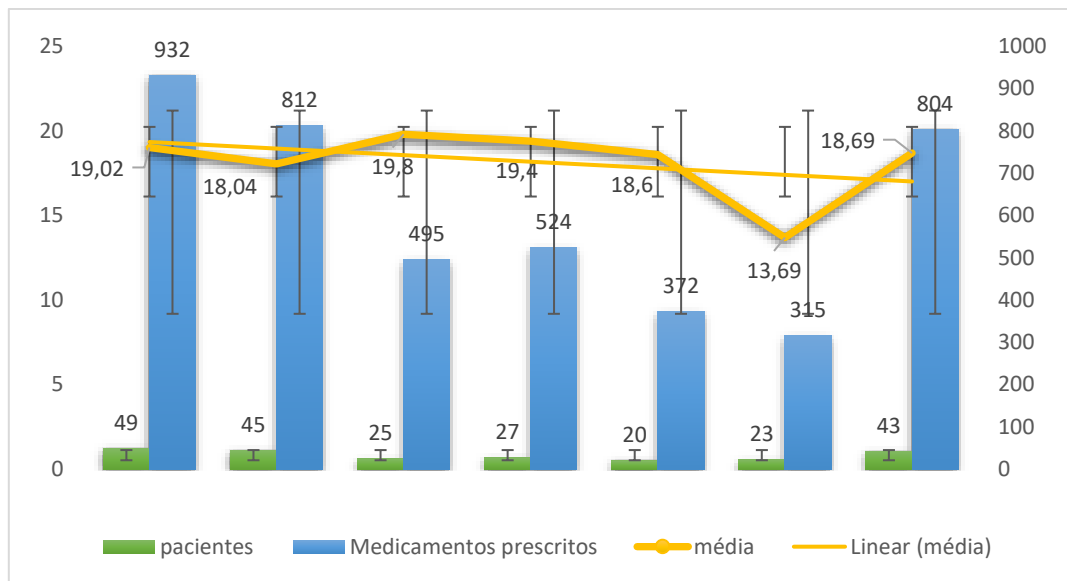
Nota: ATB: Antibióticos; IBP: Inibidor de Bomba de Prótons; ANAP: Analgésico e Antipirético; BZD: Benzodiazepínicos; REP: Repositor Hidroeletrólítico; DIU: Diuréticos; ARA II: Antagonistas do receptor de angiotensina II; BCC: Bloqueadores de Canais de Cálcio.
Fonte: Perfil de prescrições de medicamentos para covid-19 no hospital geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia.

A *Academy of Managed Care Pharmacy* (AMCP), por meio do *Drug Use Review* (DUR), tem a prescrição de medicamentos como seu objeto de estudo, estabelece condições ideais de prescrição e sua qualidade e define critérios para que as práticas de prescrição sejam analisadas dentro de padrões ditos ideais e considerados aceitáveis. Seus padrões são revistos periodicamente, buscando adequações ao curso e tempo da terapêutica, sendo a análise de prontuários uma ferramenta importante para os estudos de utilização de medicamentos, principalmente para o perfil de consumo (Academy of Managed Care Pharmacy, 2019).

Porém, o uso apenas de prontuários ou prescrições devem ser utilizados com muita atenção dos pesquisadores, principalmente em estudos retrospectivos, devendo sempre ser comparadas a outros métodos de coleta, para que dúvidas quanto ao aviamento, temporalidade de uso, fármacos que não são administrados, condições clínicas e diagnóstico que muitas vezes não são abordados pelo sistemas adotados, sejam respondidos; bem como, a multiplicidade de profissionais incluídos na assistência, respondendo questionamentos que somente pela pesquisa de prontuários não podem ser assentados (Academy of Managed Care Pharmacy, 2019).

O total de prescrições foi de 4.254, com média de 18,32 prescrições de medicamentos por paciente. Dessas, 1.939 prescrições foram de medicamentos apontados para o tratamento *off-label* da Covid-19 e/ou terapia de suporte para coinfeções bacterianas, trombotoprofilaxia, terapia anti-inflamatória com corticosteroides e de ação antioxidante (Figura 3). Registra-se que as prescrições foram realizadas por diversos especialistas médicos e para pacientes com diferentes perfis clínicos.

Figura 3 - Quantidade e média de medicamentos prescritos para pacientes internados com a Covid-19.



Fonte: Perfil de prescrições de medicamentos para covid-19 no hospital geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia.

A distribuição é proporcional mas não homogênea. Isso se deve a relação do número pacientes internados pela quantidade de medicamentos prescritos, que tendem assim, a influenciar na média. Ao longo dos meses o quantitativo de pacientes internados variou levando a heterogeneidade do consumo. No boletim epidemiológico do município de Belém, Pará, publicado no dia 03 de janeiro de 2021, a distribuição pelas semanas epidemiológicas do ano de 2020 dos casos da Covid-19, demonstra um aumento gradual de casos após a semana 14 (29 de março de 2020) atingindo um pico na semana 17 (25 de março de 2020), logo após esse pico, o número de casos foram reduzindo gradualmente, voltando a recrudescer a partir da semana 42 (11 de outubro de 2020), desta forma pode-se inferir que o número de internações e consequentemente do uso de medicamentos na instituição, tem relação com o perfil epidemiológico da doença no município de Belém, Pará (Belém, 2021).

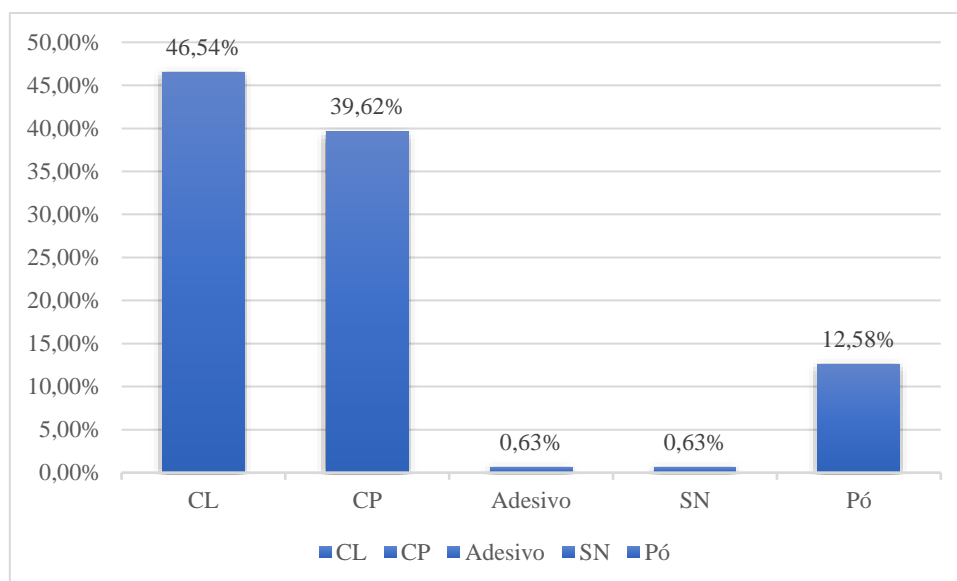
Sabe-se que o número maior de medicamentos utilizados em uma instituição está relacionado com o quantitativo de pacientes, número de condições clínicas preexistentes e idade; ou seja, o número de medicamentos utilizados no tratamento de pacientes com a Covid-19. Esses fatores são congruentes com o que a literatura evidencia; entretanto, esse perfil de consumo também tem relação com o aumento dos riscos a reações adversas a medicamentos, interações medicamentosas e aos custos com a terapêutica, que é bastante preocupante principalmente no contexto hospitalar da pandemia de Covid-19.

Em tempo, o Diretor da Unimed detalha uma estratégia que tem contribuído para reduzir o consumo de medicamentos utilizados no tratamento de pacientes internados com Covid-19 no hospital da cooperativa. Ele detalhou que, utilizando dois tipos de monitores de alta especificidade e sensibilidade, é possível monitorar e equalizar a quantidade de medicamentos, otimizando assim o consumo e que esta iniciativa vem diminuindo a quantidade de medicamentos para intubar pacientes com a doença (Acrítica, 2021).

Quanto as formas farmacêuticas dos medicamentos utilizados, 74 (46,54%) foram solução injetável, 63 (39,62%) na forma de cápsula ou comprimido e 20 (12,58%) como pó para suspensão injetável. Apenas um medicamento foi usado na forma de adesivo transdérmico (fentanila, 84mg) e um como solução nasal (beclometazona, 0,4 mg/ml) (Figura 4).

As vias de administração mais utilizadas foram a via parenteral endovenosa (intravenosa) 55,98% (n=89), seguida da via oral 40,88% (n=65), via subcutânea 1,88% (n=3) e as vias transdérmica e nasal que corresponderam cada uma a 0,63% (n=1) (Figura 5).

Figura 4 - Formas farmacêuticas dos medicamentos utilizados em pacientes hospitalizados com Covid-19.

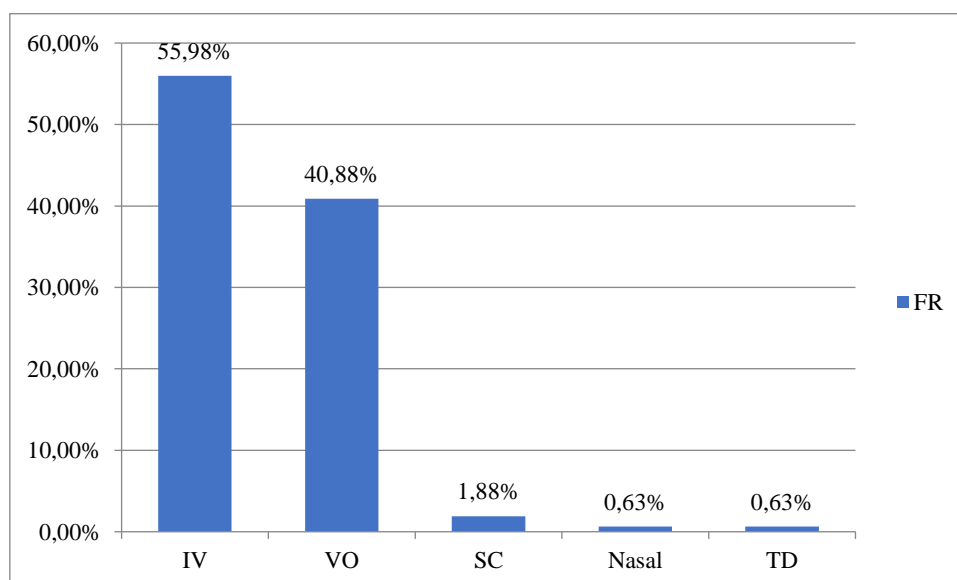


Nota: SI= Solução injetável; CP= Comprimido ou capsulas; SN= Solução nasal.

Fonte: Perfil de prescrições de medicamentos para covid-19 no hospital geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia.

Reconhece-se que em ambiente hospitalar as vias parenterais são frequentes, pois são de rápida administração e ação, salientando que a via endovenosa, não passa pela fase farmacocinética de absorção, estando 100% biodisponível após injeção em *bolus*. Contudo, requerem equipamentos, recursos humanos qualificados e pode sofrer alterações diversas, tendo maior risco e irreversibilidade de reações adversas. Há, também, possibilidade de incompatibilidade físico-química, erros de administração e acidentes com material perfuro cortante (Santos, Torriani, & Barros, 2013).

Figura 5 - Vias de administração dos medicamentos utilizados em pacientes hospitalizados com Covid-19.



Nota: VO= via oral; IV= intravenoso (endovenoso); SC= subcutâneo; TD= Transdérmico; NA= nasal.

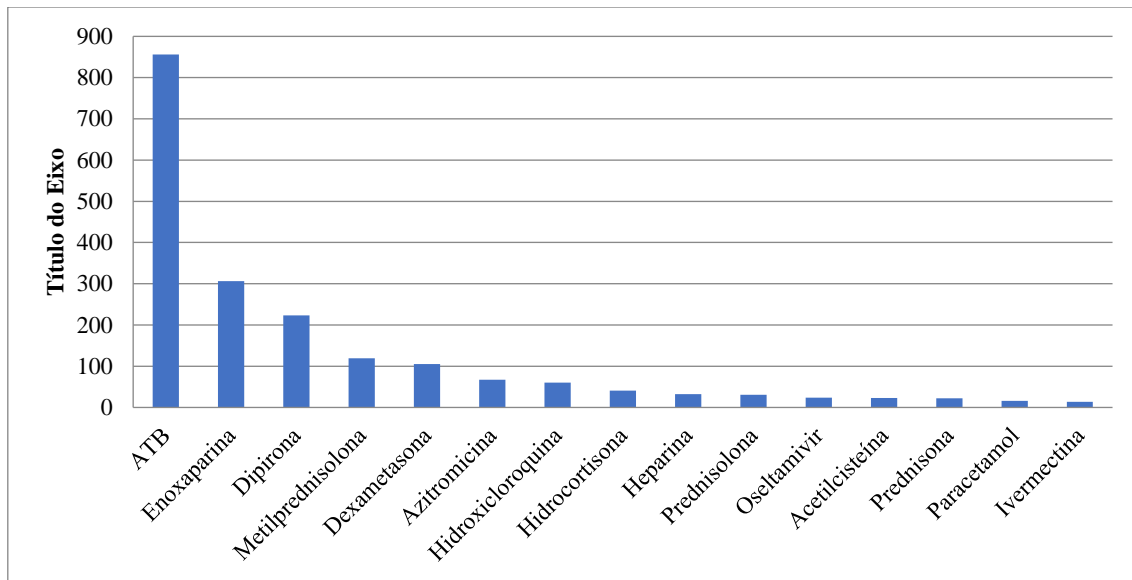
Fonte: Perfil de prescrições de medicamentos para covid-19 no hospital geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia.

Observa-se, que na terapêutica de pacientes em UTI, as vias mais frequentes nas prescrições são as vias intravenosa e oral (Noblat et al., 2011). Casanova, Pentead, e Linartevichi (2019), também com pacientes em UTI, apontam frequências de

utilização da via intravenosa (50,4%) e oral (29,2%) compatíveis com as evidenciadas neste estudo, discorrendo sobre a necessidade de incorporar estudos de revisão da prescrição para reduzir riscos com a terapia.

Para os medicamentos apontados na terapia *off-label* e de suporte, pode-se perceber que houve uma maior prevalência dos fármacos apontados como terapia de suporte da Covid-19 (Figura 6).

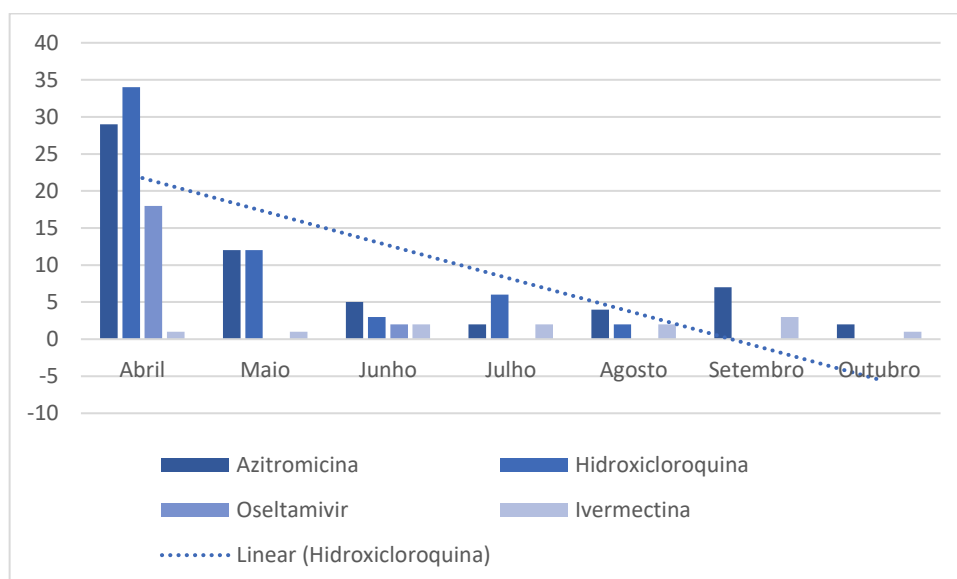
Figura 6 - Frequência absoluta dos medicamentos utilizados na Covid-19.



Nota: ATB: Antibióticos. Fonte: Perfil de prescrições de medicamentos para covid-19 no hospital geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia.

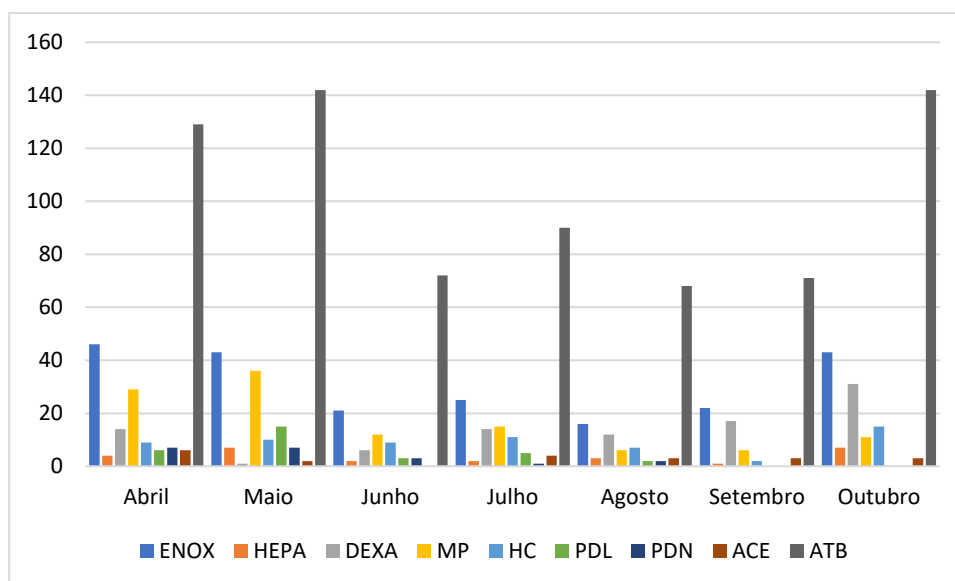
A azitromicina, hidroxicloroquina e oseltamivir apresentaram um padrão decrescente nas prescrições ao longo dos meses. O oseltamivir deixou de ser prescrito no mês de julho e a hidroxicloroquina no mês de setembro. A ivermectina manteve-se com poucas oscilações até o final do estudo (Figura 7). A azitromicina apesar do perfil decrescente ainda se manteve em todos os meses e, junto com a hidroxicloroquina, corresponderam aos fármacos mais frequentes dentre os que estão sendo discutidos para uso *off-label* no tratamento da Covid-19 (Figura 7; Figura 8; Figura 9).

Figura 7 - Prescrições mensais com azitromicina, hidroxicloroquina, oseltamivir e ivermectina para uso hospitalar na Covid-19.



Fonte: Perfil de prescrições de medicamentos para covid-19 no hospital geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia.

Figura 8 - Prescrições mensais contendo medicamentos dispostos para terapia de suporte da Covid-19.

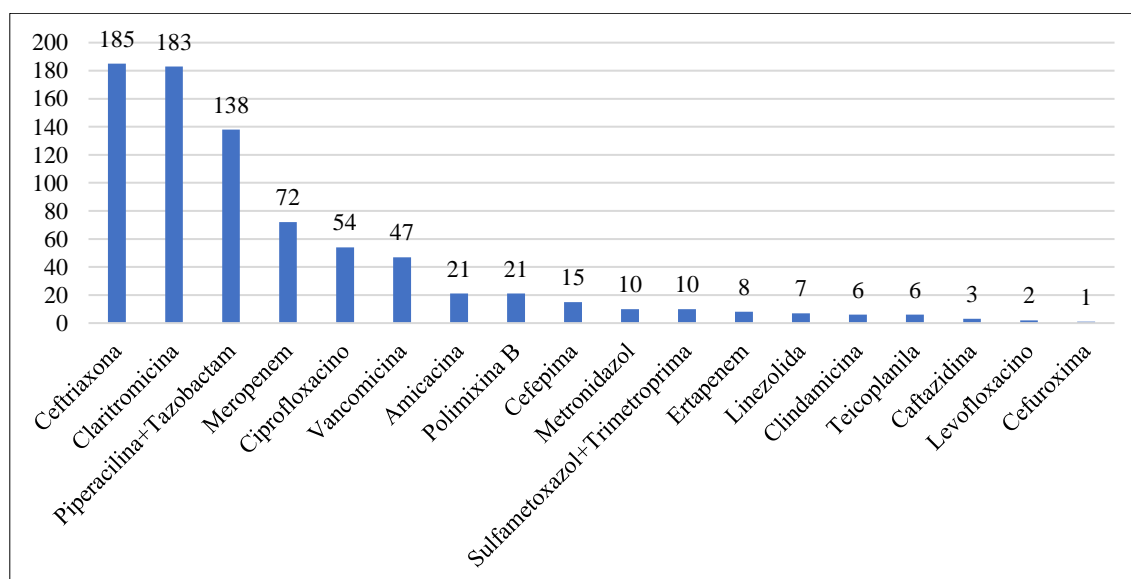


Nota: ENOX = Enoxaparina; HEPA = Heparina; DEXA = Dexametasona; MP = Metilprednisolona; PRL = Prednisolona; PRN = Prednisona; ACE = Acetilcisteína; ATB = Antibióticos.

Fonte: Perfil de prescrições de medicamentos para covid-19 no hospital geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia.

A azitromicina é um antibiótico macrolídeo azalídeo que apresenta um bom volume de distribuição, aproximadamente 31L/Kg, biodisponibilidade por via oral de 37%, reduzida quando administrado com alimentos (16%), tem tempo de meia-vida de 70 horas, dessa forma o *wash-out* – período necessário para que a concentração de um medicamento seja negligenciável, depois de suspensão a terapêutica –, considerando a posologia de 500mg/dia por 3 dias aproxima-se ou supera 20 dias. Sua biotransformação é hepática principalmente por reação de N-desmetilação pela CYP3A4, tem excreção majoritariamente biliar, seu mecanismo de ação se deve a inibição da síntese proteica bacteriana, ligando-se ao RNAr 23S, subunidade 50S, indicado para infecções bacterianas do trato respiratório inferior e superior, germes positivos e gram-negativos, anaeróbios, atípicos, tratamento da toxoplasmose, infecções sexualmente transmissíveis e pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia, 2021).

Figura 9 - Frequência dos antibióticos prescritos, com exceção da azitromicina.



Fonte: Perfil de prescrições de medicamentos para covid-19 no hospital geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia.

Tem sido apontado, que a azitromicina assim como outros macrolídeos, possui efeito imunomodulador e antiviral, muito explorado na terapêutica da asma e fibrose cística; porém, o mecanismo pelo qual os macrolídeos causariam imunomodulação ou efeito antiviral ainda não foi elucidado, sendo objeto de discussões da comunidade científica quanto a eficácia desses efeitos (Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia, 2021).

Quanto ao benefício da azitromicina no tratamento da Covid-19, estudo *in vitro* realizados com a finalidade de avaliar a inibição da replicação do SARS-CoV-2, já demonstravam uma heterogeneidade de resultados, uns demonstrando que a azitromicina em monoterapia não exibiria papel antiviral só possível se associada a hidroxicloroquina; outros, apontavam efeito antiviral (Andreana et al., 2020; Touret et al., 2020). Já em estudos clínicos randomizados os resultados com a azitromicina sozinha ou associada a hidroxicloroquina não apresentaram resultados significativos, que sustentem seu uso. Embora alguns estudos apontem benefício, principalmente quando associada a hidroxicloroquina, são estudos com uma quantidade de pacientes muito reduzida, muitos não são randomizados, duplo cegos o que os desfavorece (Gautret et al., 2020; Molina et al., 2020; Million et al., 2020; Rosenberg et al., 2020).

A hidroxicloroquina é uma 4-aminoquinona, derivado da cloroquina por uma adição de um grupamento hidroxila, o que é responsável pela redução de até 3 vezes da sua toxicidade, utilizado inicialmente como antiparasitário para o tratamento da malária, hoje estendido a terapêutica da artrite reumatoide, do lúpus eritematoso e exibe atividade antiviral *in vitro*. A biodisponibilidade oral da hidroxicloroquina é de 67 a 74%, apresentando um alto volume de distribuição (47L), que associado a características específicas da molécula, fazem com que esta seja bioacumulada nos tecidos, seu metabolismo é hepático principalmente por reação de N-desalquilação (CYP 3A4), a excreção é renal (40-50%) e fecal (24-25%) e seu tempo de meia-vida é de 45 (\pm 15) dias (Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia, 2020).

O mecanismo de ação antiparasitário se deve principalmente ao acúmulo de fármaco nos lisossomos do *Plasmodium sp.*, o que eleva o pH e dos vacúolos. Em seres humanos esse fenômeno também acontece e é utilizado para explicar o mecanismo de ação na farmacoterapêutica do lúpus eritematoso e artrite reumatoide, além de inibir TLR7 e TLR9 reduzindo a apresentação de antígenos e a resposta inflamatória decorrente da liberação de citocinas (Schrezenmeier, & Dörner, 2020).

Já para o efeito antiviral observado *in vitro* para o SARS-CoV-2 o mecanismo se ampara tanto no aumento do pH lisossomal, barrando a fusão viral o que contribuiria para uma inviabilização da replicação viral, inibição de receptores TLR7 e TLR9 e de liberação de citocinas, mas o principal efeito seria garantido graças reação de glicosilação do receptor de angiotensina do tipo 2 (ECA-2), reduzindo a eficiência de ligação das proteínas *spikes* do vírus (Zhou, Dai, & Tong, 2020).

Assim como para a azitromicina, estudos clínicos randomizados não identificaram benefício no uso de hidroxicloroquina na redução de mortes, necessidade de suporte ventilatório invasivo ou do tempo de internação. Os estudos que apontam benefícios têm apresentado críticas da comunidade científica quanto a métodos e tratamento de dados e apresentam um número de participantes reduzidos (Furtado et al., 2020; Million et al., 2020; Molina et al., 2020; Rosenberg et al., 2020).

Por ser um inibidor seletivo potente das neuraminidases, o oseltamivir é indicado para tratamento e, até prevenção, da gripe causada por influenza A e B. Estudos apontam que o uso do oseltamivir não apresenta efetividade para a Covid-19, não reduzindo mortalidade e redução das lesões identificadas em TC de tórax (Falavigna et al., 2020; Liu et al., 2020).

A ivermectina é um antiparasitário do tipo lactona macrolídeo, com biodisponibilidade oral pouco definida, volume de distribuição de 47L, tempo de meia-vida de 20 a 60 horas, sofre metabolismo hepático pela CYP 3A4. O mecanismo que explica seu efeito antiparasitário é dado pela abertura de canais de glutamato e um influxo de íons cloro, causando uma hiperpolarização e em última análise, a redução da locomoção do parasito e morte principalmente por privação nutricional (Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia, 2020).

O uso inicial de ivermectina para a Covid-19 se deu devido ao trabalho de Caly et al. (2020), que demonstraram uma redução da cópia de RNA *in vitro* > 5000, observada tanto no sobrenadante quanto nos pellets de células com dose de ivermectina

5 µM em 48 h. Os estudos disponíveis para a ivermectina in vitro indicam que nas doses clinicamente usadas em doenças parasitárias, as concentrações inibitórias da SARS-CoV-2 são impossíveis de atingir, mesmo observando inibição viral com doses menores de ivermectina (Momekov, & Momekova, 2020). Os estudos clínicos com maiores números de participantes, não têm mostrado resultados que corroborem seu uso nem em casos leves e moderados, bem como em profilaxia (Babalola et al., 2021, Chaccoura et al., 2021; Garcia et al., 2021).

A coagulopatia causada pela Covid-19 é a principal causa no aumento de comorbidades e mortalidade, tendo se observado um benefício da enoxaparina na redução da mortalidade de pacientes com quadros moderados e graves. A terapêutica tem grande influência, pois tem se verificado que a trombotoprofilaxia de alta intensidade causa menos sangramento que a anticoagulação terapêutica; sendo, portanto, sendo aceitável o argumento de que doses terapêuticas tem maior impacto na redução de mortalidades não se sustenta e a heparina embora menos estudada para a Covid-19, também pode ser viável em doses intermediárias (Billett et al., 2020; Atallah et al., 2021; Mattioli et al., 2021).

Dos corticosteroides a metilprednisolona e a dexametasona foram as mais frequentes. Em um ensaio clínico controlado com pacientes hospitalizados, foi percebido que o uso por via oral ou intravenoso de 6mg de dexametasona por 10 dias reduziu a mortalidade de pacientes em suporte ventilatório invasivo ou sob oxigênio isolado, algo não verificado em pacientes que não receberam suporte de oxigênio (Recovery Collaborative Group, 2021). Já em ensaio clínico multicêntrico, randomizado, realizado em 41 UTIs do Brasil, o uso de 20mg ou 10mg de dexametasona/dia por via intravenosa, durante 5 dias, reduziu os dias de necessidade de suporte ventilatório (Tomazini et al., 2020).

Para a metilprednisolona, um estudo de corte retrospectivo, concluiu que o uso da metilprednisolona em pacientes não intubados reduziu a necessidade de suporte ventilatório mecânico e cuidados intensivos. Já um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego controlado por placebo, não observou redução na mortalidade dos pacientes com curtos períodos de tratamento com a metilprednisolona, ambos foram realizados em pacientes hospitalizados (Jeronimo et al., 2021; Papamanoli et al., 2021).

A N-acetilcisteína, vem sendo estudada e utilizada para o tratamento da Covid-19, principalmente pelas suas propriedades antioxidantes, imunomoduladoras e anti-inflamatórias, proposto tanto em regime truncado de 12 horas por via intravenosa, quanto por via oral, levando-se em consideração estudos de segurança e eficácia na terapêutica da overdose por paracetamol (Wong et al., 2019; Shi, & Puyo, 2020; Goodnough, & Canseco, 2021). Em ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com 135 pacientes graves, verificou que a N-acetilcisteína em altas doses não mostrou melhora no quadro clínico dos pacientes (Alencar et al., 2021).

Um estudo suíço randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em pacientes hospitalizados com Síndrome Respiratória Aguda Grave, concluiu que a N-acetilcisteína por 72h intravenoso melhorou a oxigenação sistêmica, reduziu a necessidade de ventilação mecânica quando o paciente tem lesão pulmonar aguda leve ou moderada, sem encontrar redução da mortalidade, mas deve-se atentar que o número de medicamentos neste estudo é reduzido, e não considerou o uso oral (Suter et al., 1994). A frequência de N-acetilcisteína neste estudo foi baixa e exclusivamente por via intravenosa.

Observou-se uma alta prescrição de antibióticos em pacientes com a Covid-19, em especial a ceftriaxona (n=185), claritromicina (n=183) e piperacilina + tazobactam (n=138), mesmo que a infecção pelo SARS-CoV-2 seja de etiologia viral. A prescrição generalizada de antibióticos em pacientes com Covid-19 moderados e graves, além de se apoiar na similaridade de sintomas de pneumonia bacteriana adquirida na comunidade, se apoia no fato de que infecções virais do trato respiratório podem cursar com coinfeção bacteriana, aumentando os agravos e mortalidade (Cox et al., 2020; Huttner et al., 2020).

Há relatos de que pacientes com a Covid-19 que evoluíram a óbito, 50% tinham coinfeção bacteriana, atrelado as dificuldades de se realizar diagnóstico diferencial entre pneumonia bacteriana e de origem viral; sobretudo pelo SARS-CoV-2. Os antibióticos devem ser utilizados como parte da terapêutica, desde que sejam devidamente monitorados e se necessário suspensos (Zhou et al., 2020; Huttner et al., 2020).

Importante destacar que o uso de medicamentos para o tratamento da Covid-19, seja em terapia *off-label* ou de suporte, e sua relação com o desfecho (alta ou óbito) por meio do Cálculo de Razão de Chances (OR), foi possível determinar que os pacientes hospitalizados, que foram tratados com Hidroxicloroquina (OR: 0,58), Oseltamivir (OR: 0,65), Enoxaparina (OR: 0,87), Heparina (OR: 0,86) e Metilprednisolona (OR: 0,51), tiveram menos chances de vir a óbito pela Covid-19 (Tabela 4). Para esta análise foi considerada a quantidade de pacientes que receberam ou não o medicamento e o desfecho em alta e óbito, dessa forma não representa a quantidade real de prescrições e sim apenas a primeira prescrição de cada fármaco.

A análise das prescrições revelou que em todos os 232 prontuários dos pacientes internados com a Covid-19, a prática de polifarmácia estava presente. Segundo a Organização mundial de Saúde (2017), a polifarmácia se estabelece quando quatro ou mais medicamentos com ou sem prescrição médica é utilizado por um único paciente. A polifarmácia potencializa as interações medicamentosas.

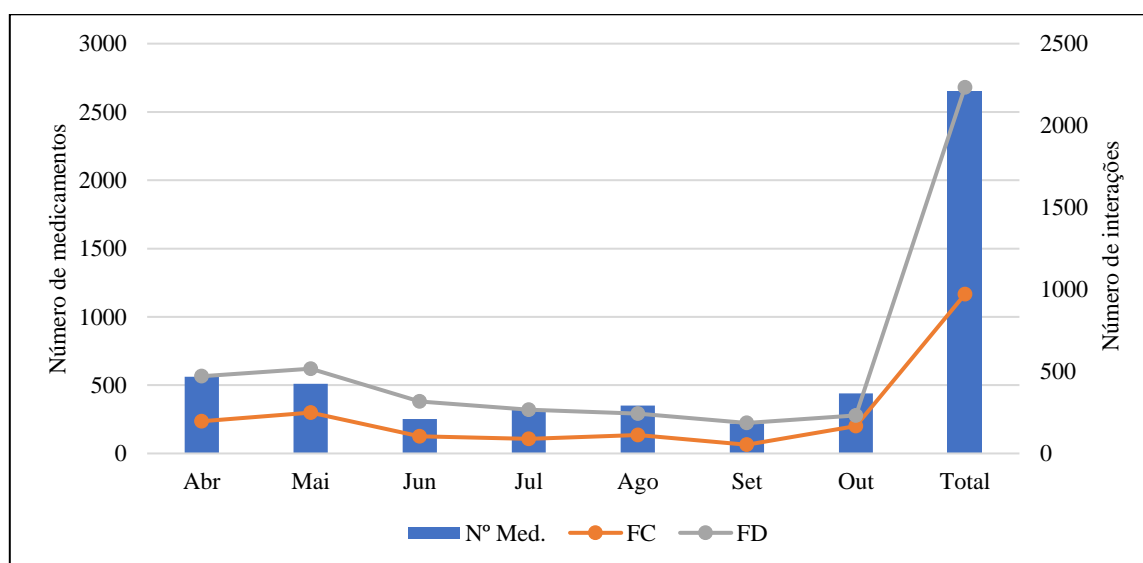
Nesta direção, observou-se potenciais interações relacionadas aos mecanismos de ação (farmacocinético e/ou farmacodinâmicos) dos medicamentos prescritos. Foram encontrados 3.398 potenciais interações, revelando maior frequência absoluta de interações do tipo farmacodinâmica (n=2.233) em comparação as farmacocinéticas (n=1.165) (Figura 7).

Uma análise dos potenciais risco de interações entre medicamentos mais comuns utilizados na terapêutica de doenças crônicas com os usados no tratamento da Covid-19, realizado por Lemaitre et al. (2020), apontou diversas possibilidades de interações medicamentosas por distintos mecanismos, destacando-se a indução ou inibição enzimáticas de isoformas do complexo citocromo P450 (farmacocinética) ou prolongamento do intervalo QT (farmacodinâmica).

A terapêutica com a hidroxicloroquina deve ser realizada com cautela em pacientes com certas comorbidades, como diabetes melitus, hipertensão arterial, hepatopatias, insuficiência renal e principalmente em cardiopatas, se associado a azitromicina existe o risco de potencialização dos efeitos cardíacos por sinergismo, principalmente por elevação do intervalo QT (Gérard et al., 2020; Naksuk, Lazar, & Peeraphatdit, 2020; Saleh et al., 2020).

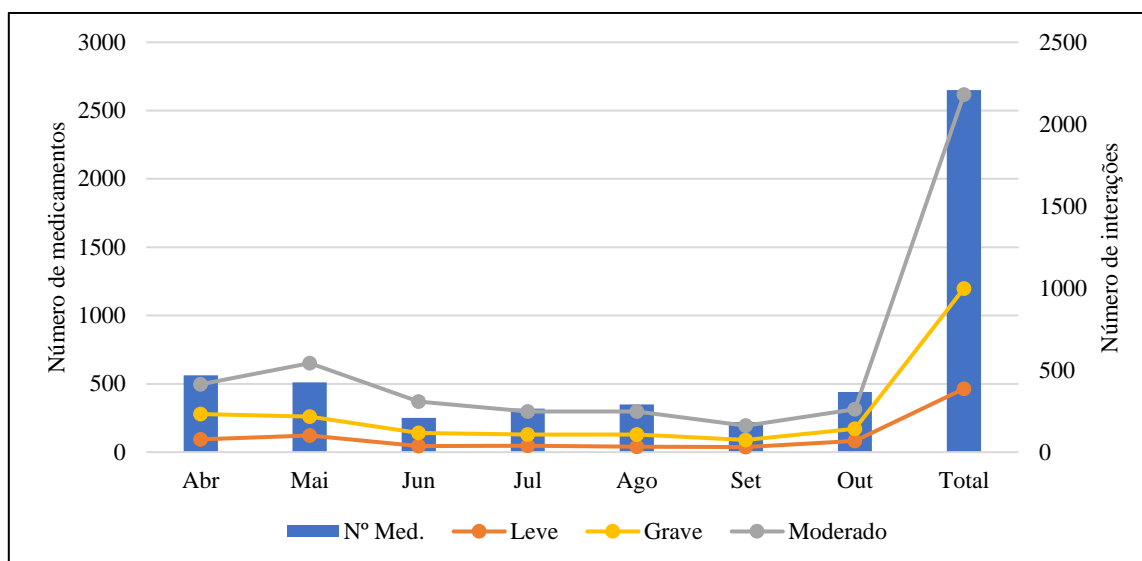
Com base no *drugs.com* (enciclopédia on-line farmacêutica), categorizou-se potenciais interações, contabilizando 3.379; sendo (n=2.181) moderadas, (n=734) graves e (n=464) leves (Figura 10, Figura 11).

Figura 10 - Interações medicamentosas por mecanismo de ação.



Nota: FC = Interações farmacocinéticas; FD = Interações farmacodinâmicas. Fonte: Perfil de prescrições de medicamentos para covid-19 no hospital geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia.

Figura 11 - Interações medicamentosas pela intensidade.



Fonte: Perfil de prescrições de medicamentos para covid-19 no hospital geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia.

Uma pesquisa documental realizada por Lima et al. (2020) revelou que a maioria dos fármacos utilizados no tratamento da Covid-19, tem um perfil de interações que merece cautela por parte da equipe de saúde, sendo que em sua maioria são graves ou moderadas, mesmo em monoterapia e que a adição de outros fármacos; bem como, a situação clínica e a presença de comorbidades potencializam os riscos tanto de interações quanto de reações adversas. Percebe-se que há uma relação entre a polifarmácia e o número elevado de interações medicamentosas. Além da quantidade de interações moderadas e graves serem bastante altas, o número de pacientes com comorbidades também é significativo neste estudo.

A análise dos pares de interações fármaco + fármaco, classificadas como graves, revelou que as interações farmacodinâmicas são as mais frequentes comparadas com as farmacocinéticas. O risco de prolongamento do intervalo QT devido ao sinergismo de efeito, risco de hemorragias, efeitos aditivos no bloqueio neuromuscular, síndrome serotoninérgica e convulsões, nefrotoxicidade, neurotoxicidade e aumento da resposta pressora a fármacos simpatomiméticos são situações que devem ser analisadas com cautela durante a terapêutica (Tabela 4).

Também deve-se atentar aos distúrbios hidroeletrólíticos que podem ser causados por interações entre fármacos, na coadministração de inibidores da CYP 3C4/ 2C19/ 2C8, que podem elevar a concentração de fármacos e aumentar as chances de reações adversas, toxicidade e interações.

Uma reflexão deve ser realizada quando se faz estudos de potenciais de interações medicamentosas e durante o acompanhamento clínico desses pacientes. Fármacos com um volume de distribuição alto, tendem a sofrer distribuição extravascular e ficar mais tempo em tecidos que não são seus alvos farmacológicos, além de terem tempo de meia vida de eliminação alto e; portanto, devem sempre ser considerados como potenciais agentes de interação, mesmo após a suspensão do tratamento (Brunton, Chabner, & Knollmann, 2012).

Por fim, para melhor análise dos dados foi efetuada análise estratificada, tendo como desfecho a alta ou óbito segundo os fármacos utilizados no tratamento durante a internação como possíveis variáveis associadas (Tabela 5). Os dados permitem inferir, menor ocorrência de óbitos proporcional entre os pacientes que utilizaram Dexametasona em comparação com aqueles que não usaram. Tal resultado é coerente com outros estudos semelhantes que verificaram a dexametasona como um agente farmacoterapêutico de escolha para o tratamento de Covid-19 em estágio grave (Ranjbar, et al., 2021).

Tabela 4 - Análise dos pares de interações graves (Continua)

MEDICAMENTOS	DESCRIÇÃO DA INTERAÇÃO
RELACIONADOS AO PROLONGAMENTO INTERVALO QT	
amiodarona + azitromicina	A coadministração entre 2 agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em risco elevado de arritmias ventriculares – sinergismo de efeito.
amiodarona + claritromicina	A coadministração entre 2 agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em risco elevado de arritmias ventriculares – sinergismo de efeito.
amiodarona + hidroxicloroquina	A coadministração entre 2 agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em risco elevado de arritmias ventriculares – sinergismo de efeito.
amitriptilina + hidroxicloroquina	A coadministração entre 2 agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em risco elevado de arritmias ventriculares – sinergismo de efeito.
cilostazol + hidroxicloroquina	A coadministração entre 2 agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em risco elevado de arritmias ventriculares – sinergismo de efeito.
ciprofloxacino + haloperidol	A coadministração entre 2 agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em risco elevado de arritmias ventriculares – sinergismo de efeito.
ciprofloxacino + hidroxicloroquina	A coadministração entre 2 agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em risco elevado de arritmias ventriculares – sinergismo de efeito.
fluconazol + hidroxicloroquina	A coadministração entre 2 agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em risco elevado de arritmias ventriculares – sinergismo de efeito.
haloperidol + hidroxicloroquina	A coadministração entre 2 agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em risco elevado de arritmias ventriculares – sinergismo de efeito.
haloperidol + azitromicina	A coadministração entre 2 agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em risco elevado de arritmias ventriculares – sinergismo de efeito.
haloperidol + claritromicina	A coadministração entre 2 agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em risco elevado de arritmias ventriculares – sinergismo de efeito.
hidroxicloroquina + ondasetrona	A coadministração entre 2 agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em risco elevado de arritmias ventriculares – sinergismo de efeito.
hidroxicloroquina + azitromicina	A coadministração entre 2 agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em risco elevado de arritmias ventriculares – sinergismo de efeito.
hidroxicloroquina + claritromicina	A coadministração entre 2 agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em risco elevado de arritmias ventriculares – sinergismo de efeito.
hidroxicloroquina + prometazina	A coadministração entre 2 agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em risco elevado de arritmias ventriculares – sinergismo de efeito.
hidroxicloroquina + quetiapina	A coadministração entre 2 agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em risco elevado de arritmias ventriculares – sinergismo de efeito.
hidroxicloroquina + risperidona	A coadministração entre 2 agentes que podem prolongar o intervalo QT pode resultar em risco elevado de arritmias ventriculares – sinergismo de efeito.
RELACIONADOS AO RISCO DE HEMORRAGIA	
ácido acetilsalicílico + enoxaparina	O uso concomitante de outras drogas que afetam a coagulação pode aumentar o risco de hemorragia.
cetoprofeno + enoxaparina	O uso concomitante de outras drogas que afetam a coagulação pode aumentar o risco de hemorragia.
cilostazol + enoxaparina	O uso concomitante de outras drogas que afetam a coagulação pode aumentar o risco de hemorragia.
clopidogrel + enoxaparina	O uso concomitante de outras drogas que afetam a coagulação pode aumentar o risco de hemorragia.
enoxaparina + heparina	O uso concomitante de outras drogas que afetam a coagulação pode aumentar o risco de hemorragia.
enoxaparina + rivaroxaban	O uso concomitante de outras drogas que afetam a coagulação pode aumentar o risco de hemorragia.
enoxaparina + tirofiban	O uso concomitante de outras drogas que afetam a coagulação pode aumentar o risco de hemorragia.
enoxaparina + ticagrelor	O uso concomitante de outras drogas que afetam a coagulação pode aumentar o risco de hemorragia.
heparina + tirofiban	O uso concomitante de outras drogas que afetam a coagulação pode aumentar o risco de hemorragia.
heparina + rivaroxaban	O uso concomitante de outras drogas que afetam a coagulação pode aumentar o risco de hemorragia.
RELACIONADO AO BLOQUEIO NEUROMUSCULAR	
amicacina + pancurônio	Os aminoglicosídeos possuem atividade de bloqueio neuromuscular, que pode ser aditiva à dos relaxantes musculares despolarizantes e não despolarizantes
amicacina + rocurônio	Os aminoglicosídeos possuem atividade de bloqueio neuromuscular, que pode ser aditiva à dos relaxantes musculares despolarizantes e não despolarizantes
amicacina + suxametônio	Os aminoglicosídeos possuem atividade de bloqueio neuromuscular, que pode ser aditiva à dos relaxantes musculares despolarizantes e não despolarizantes

RELACIONADO A CRISES SEROTONINÉRGICAS	
amitriptilina + linezolida	O uso concomitante de agentes com atividade serotoninérgica pode aumentar o risco de síndrome da serotonina.
ciprofloxacino + tramadol	Coadministração de drogas que podem reduzir o limiar convulsivo, pode aumentar o risco de crises convulsivas.
hidroxicloroquina + tramadol	Coadministração de drogas que podem reduzir o limiar convulsivo, pode aumentar o risco de crises convulsivas.
RELACIONADOS A AGONISMO OU SINERGISMO	
amicacina + furosemida	A coadministração com diuréticos de alça pode potencializar o risco de ototoxicidade ou neurotoxicidade devido aos efeitos farmacológicos aditivos ou sinérgicos dessas drogas.
amicacina + polimixina b	Pode aumentar o risco de neurotoxicidade, paralisia respiratória e disfunção renal. Sinergismo de efeito.
dobutamina + linezolida	Linezolida pode potencializar a resposta pressora aos agentes simpaticomiméticos.
linezolida + norepinefrina	Linezolida pode potencializar a resposta pressora aos agentes simpaticomiméticos.
linezolida + norepinefrina	Linezolida pode potencializar a resposta pressora aos agentes simpaticomiméticos.
piperacilina/tazobactam + vancomicina	Quando administradas concomitantemente, a vancomicina e a piperacilina podem ter efeitos nefrotóxicos aditivos.
ciprofloxacino + corticoides	A administração concomitante de corticosteroides pode potencializar o risco de tendinite e ruptura do tendão associado ao tratamento com fluoroquinolona.
DESCRIÇÃO DA INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA	
amiodarona + hidrocortisona	Amiodarona pode causar prolongamento QT, em coadministração com agentes que podem produzir hipocalcemia e / ou hipomagnesemia
amiodarona + dexametasona	A coadministração pode diminuir as concentrações séricas de amiodarona, dexametasona é indutor do CYP450 3A4.
aminofilina + ciprofloxacino	A coadministração com ciprofloxacina pode aumentar significativamente as concentrações séricas de teofilina e o risco associado de toxicidade. O mecanismo é a inibição do CYP450 1A2
cilostazol + claritromicina	A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 e / ou 2C19 pode aumentar as concentrações plasmáticas do cilostazol e ou de seus metabólitos farmacologicamente ativos.
claritromicina + fentanila	A coadministração com inibidores do CYP450 3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de Fentanila.
claritromicina + loperamida	A coadministração com drogas que aumentam a absorção gastrointestinal ou inibem o metabolismo da Loperamida (por exemplo, inibidores potentes do CYP450 3A4 ou 2C8) pode aumentar as concentrações plasmáticas e os efeitos adversos da loperamida
claritromicina + metilprednisolona	A coadministração com inibidores potentes do CYP450 3A4 pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de metilprednisolona
claritromicina + nimodipino	A coadministração com inibidores potentes do CYP450 3A4 pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas e o efeito de redução da pressão arterial da nimodipino
claritromicina + quetiapina	A coadministração com inibidores potentes do CYP450 3A4 pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas da quetiapina
claritromicina + sinvastatina	A coadministração com inibidores potentes do CYP450 3A4 pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de sinvastatina
claritromicina + ticagrelor	A coadministração com inibidores potentes do CYP450 3A4 pode aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de ticagrelor
dexametasona + fentanila	A coadministração com indutores do CYP450 3A4 pode diminuir as concentrações plasmáticas de opioides

Fonte: Perfil de prescrições de medicamentos para covid-19 no hospital geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia.

Foi observada também, uma maior ocorrência de óbitos entre os usuários de Enoxaparina e Heparina em comparação aos pacientes que não utilizaram estes fármacos. Tal resultado pode ser explicado diante do fato de que pacientes acometidos de tromboembolismo, uma das complicações de maior gravidade da Covid-19, são os eletivos para tratamento com os anticoagulantes, que por sua vez, consiste em uma classe terapêutica com grande perfil de interação medicamentosas e reações adversas graves (Billett, et al. 2020; Lemaitre et al., 2020; Lima et. al.. 2020; Monteiro, 2021)

Os medicamentos oseltamivir, hidroxicloroquina e azitromicina também apresentaram uma associação de risco para o desfecho óbito, tal resultado não é surpreendente, visto que a utilização de tais medicamentos para Covid-19 não está estabelecida, diante da falta de consenso da literatura científica. Estudos clínicos randomizados e cegos realizados em população

hospitalizada são de difícil condução, dado a grande variabilidade das características dos pacientes e do próprio perfil de medicamentos que pode ser bastante variado, confundindo desta forma, os resultados. Assim, a literatura apresenta ensaios clínicos não controlados e estudos observacionais que desaconselham o uso de tais medicamentos para tratamento de Covid-19 (Borba, et al., 2020; Stein, et al., 2020).

Tabela 5 - Perfil farmacoterapêutico em relação aos desfechos clínicos

Medicamento	Uso	Óbito	Alta	Total	OR (IC-95%)	p valor
azitromicina	Sim	26	35	61	1,85 (1,01 – 3,39)	0,0653
	Não	49	122	171		
hidroxicloroquina	Sim	27	30	57	2,38 (1,28 – 4,41)	0,0085
	Não	48	127	175		
oseltamivir	Sim	11	9	20	2,83 (1,12 – 7,15)	0,0436
	Não	64	148	212		
ivermectina	Sim	2	10	12	0,40 (0,09 – 1,89)	0,3820
	Não	73	147	220		
enoxaparina	Sim	74	142	216	7,82 (0,01 – 60,34)	0,0419
	Não	1	15	16		
heparina	Sim	19	7	26	7,27 (2,9 - 18,23)	0,0001
	Não	56	150	206		
dexametasona	Sim	29	66	95	0,83 (0,50 – 1,53)	0,7295
	Não	46	91	137		
metilprednisolona	Sim	46	69	115	2,02 (1,15 – 3,55)	0,0195
	Não	29	88	117		
prednisona	Sim	8	12	20	1,44 (0,56 – 3,69)	0,6931
	Não	67	145	212		
prednisolona	Sim	8	23	31	0,25 (0,12 – 0,56)	0,5302
	Não	67	134	201		
n-acetilcisteína	Sim	4	17	21	0,46 (0,15 – 1,43)	0,2628
	Não	71	140	211		

Nota: * Teste G de Willian, depois de 95% de significância (Valor de p <0,05).

Fonte: Perfil de prescrições de medicamentos para covid-19 no hospital geral da Unimed, Belém, Pará, Amazônia.

3.3 Perfil de custo do tratamento

O custo total com medicamentos utilizados ao longo do tempo de internação dos 232 prontuários analisados nos meses de abril a outubro de 2020, foi de R\$ 724.738,10, com média de R\$ 3.123,87 (\pm R\$ 5.024,56), máximo de R\$ 40.166,00 e mínimo de R\$ 60,84. Ao considerar o contexto em que um sistema de saúde é exposto durante uma pandemia, as diversas propostas de medicamentos para uso *off-label*, as altas taxas de internação e uso de leitos hospitalares onerosos devido necessitarem de maior tecnologia e assistência como os cuidados semi-intensivos e intensivos, enfatiza-se que estudos sobre farmacoeconomia são de extrema importância para avaliar a efetividade e/ou eficiência da intervenção, produtos farmacêuticos estratégicos, necessidade de realocação de recursos e medicamentos e, fundamentalmente avaliar o risco-benefício (Walley, & Haycox, 1997).

Dificuldades, limitações e viés:

- ✓ Dificuldade para o início das coletas de dados devido o período de pandemia: alta demanda para o hospital.
- ✓ Dificuldade para encontrar informações pessoais de importância clínica e histórico médico dos pacientes.

- ✓ Dificuldade quanto a não padronização do preenchimento de prontuários.
- ✓ Dificuldade quanto as informações laboratoriais atualizadas e desorganizadas.
- ✓ Limitações de espaço físico e poucos computadores disponíveis para realização da pesquisa de dados.
- ✓ As informações sobre interações medicamentosas são potenciais, visto que alguns medicamentos prescritos estavam apenas dispostos a serem administrados no paciente a critério médico ou quando necessário, a depender da situação do paciente. Também devido às prescrições estarem dispostas por dia, possibilitando ou não que os medicamentos sejam administrados concomitantemente.

Aplicação: Reflexionar sobre a importância de estudos de utilização de medicamentos no contexto dos serviços farmacêuticos em tempos de Pandemia Covid-19.

4. Considerações Finais

As variáveis preditoras para o desfecho de óbitos em pacientes internados com a Covid-19, demonstram que os pacientes internados do sexo masculino, apresentam 1,14 vezes mais chances de ir a óbito por Covid-19 que os do sexo feminino. A presença de uma ou mais comorbidades tem 2 vezes mais chances de ir a óbito e, que, idosos tem 5,1 vezes maior chance de evoluir para óbito que pacientes adultos. A elevação sérica dos marcadores D-Dímero e PCR aumentam as chances de óbito de pacientes internados em 4,41 e 3,82 vezes, respectivamente. Quanto ao suporte ventilatório invasivo (pacientes intubados) as chances de óbito são 75,25 vezes maiores que em pacientes não intubados. Dentre os pacientes do sexo masculino, ser idoso aumenta as chances de óbito para 7,75 vezes, e para pacientes do sexo feminino e idosa aumenta as chances para 3,2 vezes.

Dentre os medicamentos observados na terapia *off-label* e de suporte, pode-se perceber que houve uma maior prevalência dos fármacos apontados como terapia de suporte da Covid-19. A azitromicina, hidroxicloroquina e oseltamivir apresentaram um padrão decrescente nas prescrições ao longo dos meses. O oseltamivir deixou de ser prescrito no mês de julho e a hidroxicloroquina no mês de setembro. A ivermectina manteve-se com poucas oscilações até o final do estudo. A azitromicina apesar do perfil decrescente ainda se manteve em todos os meses e, junto com a hidroxicloroquina, corresponderam aos fármacos mais frequentes dentre os que vem sendo discutidos para uso *off-label* no tratamento da Covid-19. Os pacientes hospitalizados, que foram tratados com hidroxicloroquina, oseltamivir, enoxaparina, heparina e metilprednisolona, tiveram menos chances de vir a óbito pela Covid-19.

Houve menor ocorrência de óbitos proporcional entre os pacientes que utilizaram dexametasona em comparação com aqueles que não usaram. Foi observada também, uma maior ocorrência de óbitos entre os usuários de enoxaparina e heparina em comparação aos pacientes que não utilizaram estes fármacos. Os medicamentos oseltamivir, hidroxicloroquina e azitromicina também apresentaram uma associação de risco para o desfecho óbito. Estudos futuros quanto a informações sobre equidade ou análise de subgrupos, precisam ser realizados.

Por fim, infere-se a premente necessidade da implantação e implementação de serviços farmacêuticos clínicos – fundamentados em evidências científicas –, que garantam a segurança dos pacientes em hospitais que prestam atendimento a Covid-19.

Nota

Em 31 de outubro de 2021, o Brasil havia registrado 21.810.855 Casos de Covid-19, 607.824 Óbitos por Covid-19, 10378,9 Incidência/100mil habitantes e 289,2 Mortalidade/100mil habitantes. [Coronavírus Brasil \(saude.gov.br\)](https://saude.gov.br).

Contribuições dos autores

OS, LMDQ e JRTSJ conceberam o desenho da pesquisa. IPS e MRLA realizaram a investigação. ASS e MMBP aplicaram os testes estatísticos. Todos os autores fizeram a revisão do texto e aprovaram a versão final do documento. O conteúdo do trabalho é de exclusiva responsabilidade individual dos autores.

Conflitos de interesse

Os autores registram não haver conflito de interesse.

Agradecimentos

Agradecemos a todos os profissionais que para melhor atender a população no período conturbado, de inseguranças e incertezas, privaram-se para oferecer conforto e assistência aos infectados pelo SARS-CoV-2.

Referências

- Academy of Managed Care Pharmacy (AMCP). (2019). Drug Utilization Review. Drug Utilization Review. Drug Utilization Review | AMCP.org
- Acritica (Redação). (2021). Diretor da Unimed detalha projeto que reduz consumo de medicamentos usados por pacientes internados com covid. Diretor da Unimed detalha projeto que reduz consumo de medicamentos usados por pacientes internados com Covid - A Crítica de Campo Grande (acritica.net)
- Alencar, J., Moreira, C. L., Müller, A. D., Chaves, C. E., Fukuhara, M. A., da Silva, E. A., Miyamoto, M., Pinto, V. B., Bueno, C. G., Lazar Neto, F., Gomez Gomez, L. M., Menezes, M., Marchini, J., Marino, L. O., Brandão Neto, R. A., Souza, H. P., & Covid Register Group (2021). Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial With N-acetylcysteine for Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Caused by Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 72(11): e736–e741. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1443>
- American College of Radiology (ACR). (2020). ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected Covid-19 infection. American College of Radiology. March 11, 2020. Home | American College of Radiology (acr.org)
- Andreania, J., Le Bideau, M., Duflo, I., Jardota, P., Rollanda, C., Boxberger, M. et al., (2020). In vitro testing of Hydroxychloroquine and Azithromycin on SARS-CoV-2 shows 1 synergistic effect 2. *Lung*. 21:22. doi: 10.1016 / j.micpath.2020.104228.
- Atallah, B., Sadik, Z.G., Salem, N., El Nekidy, W. S., Almahmeed, W., Park, W. M., Cherfan, A., Hamed, F. & Mallat, J. (2021). The impact of protocol-based high-intensity pharmacological thromboprophylaxis on thrombotic events in critically ill Covid-19 patients. *Anaesthesia*. 76(3):327-335. <https://doi.org/10.1111/anae.15300>.
- Babalola, O. E., Bode, C. O., Ajayi, A. A., Alakaloko, F. M., Akase, I. E., Otofrowei, E., Salu, O. B., Adeyemo, W.L., Ademuyiwa, A.O., & Omilabu, S. (2021). Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: A randomised controlled double blind dose response study in Lagos. *medRxiv* 2021.01.05.21249131; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.21249131>
- Belém. Secretaria Municipal de Saúde. Prefeitura Municipal de Belém. (2021). Doença pelo novo coronavírus: Covid-19. Boletim epidemiológico de 03 de janeiro de 2021. Belém. Pará. http://ww4.belem.pa.gov.br/wp-content/uploads/2021/01/31-Anexo-boletim-epidemiol%e3%93gico_covid19_bel%e3%89m_03_01_2021_base_31_12_2020.pdf.
- Billett, H.H., Reyes-Gil, M., Szymanski, J., Ikemura, K., Stahl, L.R., Lo, Y., Rahman, S., Gonzalez-Lugo, J.D., Kushnir, M., Barouqa, M., Golestaneh, L. & Bellin, E. (2020). Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thrombosis and haemostasis*. 120(12):1691-1699. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1720978>.
- Borba, M., Val, F., Sampaio, V. S., Alexandre, M., Melo, G. C., Brito, M., Mourão, M., Brito-Sousa, J. D., Baía-da-Silva, D., Guerra, M., Hajjar, L. A., Pinto, R. C., Balieiro, A., Pacheco, A., Santos, J., Jr, Naveca, F. G., Xavier, M. S., Siqueira, A. M., Schwarzbald, A., Croda, J., CloroCovid-19 Team. (2020). Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*. 3(4):e208857. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>
- Brasil. (2020). Ministério da Saúde. Painel coronavírus: Coronavírus Brasil (saude.gov.br)
- Brasil. (2020). Diretrizes para diagnóstico e tratamento da Covid-19: Versão 2, de 08 de abril de 2020. Ministério da Saúde. Brasília. Distrito Federal. <https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/14140600-2-ms-diretrizes-covid-v2-9-4.pdf>.
- Brasil. (2020). Conselho Nacional de saúde (CNS). Recomendação nº 042, de 22 de maio de 2020. Recomenda a suspensão imediata das Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19, como ação de enfrentamento relacionada à pandemia do novo coronavírus. <http://conselho.saude.gov.br/recomendacoes-cns/1193-recomendacao-n-042-de-22-de-maio-de-2020>.
- Brasil. (2020). Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da Covid-19. Nota Informativa nº 17/2020. SE/GAB/SE/MS. Ministério da Saúde. http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/dados/Lists/Pedido/Attachments/1527690/REsposta_recurso_1_131580_notainformativa%20n%2017_2020-gab_se_ms.pdf.

- Brasil. (2021). Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. NT Rendesivir para tratamento de paciência com Covid-19. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. 20210615_Relatorio_rendesivir_covid19_CP_54.pdf (conitec.gov.br)
- 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*. 178:104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- Casanova, O., Penteado, S., & Linartevidi, V. (2019). Análise de interações medicamentosas em Unidade de Terapia Intensiva em um hospital no Sul do Brasil. *Fag Journal of Health (FJH)*, 1(1):81-88. <https://doi.org/10.35984/fjh.v1i1.6>
- Castillo, P., Richardson, M.A., Rodríguez-Mateos, M., Jordan-Iborra, C., Brew, J., Carmona-Torreb, F., Giraldez, M., Laso, E., Gabaldon-Figueira, J.C., Dobano, C., Moncunilla, G., Yuste, J.R., Del Pozo J.L.N., Rabinovich, R., Schoning, V., Hammann, F., Reinab, G., Sadaba, B. & Fernandez-Alonso, M. (2021). The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms, and humoral response in patients with non-severe Covid-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*. 32:100720. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>.
- Castro, C. G. S. O. (Coord.). (2000). Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2000. 92p. ISBN 85-85676-89-2. ARCA: Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas (fiocruz.br)
- Cavalcanti, A. B., Zampieri, F. G., Rosa, R. G., Azevedo, L., Veiga, V. C., Avezum, A., Damiani, L. P., Marcadenti, A., Kawano-Dourado, L., Lisboa, T., Junqueira, D., de Barros E Silva, P., Tramujas, L., Abreu-Silva, E. O., Laranjeira, L. N., Soares, A. T., Echenique, L. S., Pereira, A. J., Freitas, F., Gebara, O., & Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. (2020). Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *The New England journal of medicine*. 383(21):2041-2052. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>.
- Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia (2021). Resumo do composto PubChem para CID 447043, azitromicina. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Azithromycin>.
- Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia (2021). Resumo do composto PubChem para CID 3652, hidroxyclozoquina. Hydroxychloroquine | C18H26ClN3O - PubChem (nih.gov)
- Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia (2021). Resumo do composto PubChem para CID 6321424, Ivermectina. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ivermectin>.
- Chaccoura, C., Casellasa, A., Matteo, A.B., Pineda, I., Fernandez-Montero, A., Ruiz-Cox, M. J., Loman, N., Bogaert, D., & O'Grady, J. (2020). Co-infections: potentially lethal and unexplored in Covid-19. *The Lancet. Microbe*. 1(1):e11. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30009-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30009-4).
- Falavigna, M., Colpani, V., Stein, C., Azevedo, L., Bagattini, A. M., Brito, G. V., Chatkin, J. M., Cimerman, S., Corradi, M., Cunha, C., Medeiros, F. C., Oliveira Junior, H. A., Fritscher, L. G., Gazzana, M. B., Gräf, D. D., Marra, L. P., Matuoka, J. Y., Nunes, M. S., Pachito, D. V., Pagano, C., & Dal-Pizzol, F. (2020). Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The taskforce/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases, and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. Diretrizes para o tratamento farmacológico da Covid-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 32(2):166-196. <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20200039>.
- Fang, X., Li, S., Yu, H., Wang, P., Zhang, Y., Chen, Z., Li, Y., Cheng, L., Li, W., Jia, H., & Ma, X. (2020). Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 12(13):12493-12503. <https://doi.org/10.18632/aging.103579>.
- Furtado, R., Berwanger, O., Fonseca, H. A., Corrêa, T. D., Ferraz, L. R., Lapa, M. G., Zampieri, F. G., Veiga, V. C., Azevedo, L., Rosa, R. G., Lopes, R. D., Avezum, A., Manoel, A., Piza, F., Martins, P. A., Lisboa, T. C., Pereira, A. J., Olivato, G. B., Dantas, V., Milan, E. P., & Coalition Covid-19 Brazil II Investigators. (2020). Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe Covid-19 in Brazil (Coalition II): a randomised clinical trial. *Lancet (London, England)*. 396(10256):959-967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31862-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31862-6).
- Garcia, P. J., Mundaca, H., Ugarte-Gil, C., Leon, P., Malaga, G., Chaccour, C., & Carcamo, C. P. (2021). Randomized clinical trial to compare the efficacy of ivermectin versus placebo to negativize nasopharyngeal PCR in patients with early Covid-19 in Peru (SAINT-Peru): a structured summary of a study protocol for randomized controlled trial. *Trials*. 22(1):262. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05236-2>.
- Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V. E., Tissot Dupont, H., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J. M., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 56(1):105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
- Gérard, A., Romani, S., Fresse, A., Viard, D., Parassol, N., Granvullemin, A., Chouchana, L., Rocher, F., Drici, M. D., & French Network of Pharmacovigilance Centers. (2020). "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. *Therapie*. 75(4):371-379. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.05.002>.
- Goodnough, R., & Canseco, K. (2021). Truncated IV acetylcysteine treatment duration has potential to safely preserve resources during the COVID-19 pandemic. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*. 59(1):69. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1758327>.
- Güçlü, E., Kocayığıt, H., Okan, H. D., Erkorkmaz, U., Yürümez, Y., Yaylacı, S., Koroglu, M., Uzun, C., & Karabay, O. (2020). Effect of COVID-19 on platelet count and its indices. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 66(8):1122-1127. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.8.1122>.
- Hani, C., Trieu, N. H., Saab, I., Dangeard, S., Bennani, S., Chassagnon, G., & Revel, M. P. (2020). Covid-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 101(5):263-268. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.014>.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Huttner, B., Catho, G., Pano-Pardo, J. R., Pulcini, C. & Schouten, J. (2020). Covid-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clinical Microbiology and Infection*. 26(7):808-810. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>.

- Jeronimo, C., Farias, M., Val, F., Sampaio, V. S., Alexandre, M., Melo, G. C., Safe, I. P., Borba, M., Netto, R., Maciel, A., Neto, J., Oliveira, L. B., Figueiredo, E., Oliveira Dinelly, K. M., de Almeida Rodrigues, M. G., Brito, M., Mourão, M., Pivoto João, G. A., Hajjar, L. A., Bassat, Q., & Metcovid Team. (2021). Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (Covid-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 72(9): e373–e381. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177>.
- Kalil A. C. (2020). Treating Covid-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*. 323(19):1897-1898. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4742>.
- Lemaitre F, Solas C, Gregoire, M., et al. (2020). Potenciais interações medicamentosas associadas aos medicamentos atualmente propostos para o tratamento com COVID-19 em pacientes recebendo outros tratamentos. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 34:530-547. <https://doi.org/10.1111/fcp.12586>.
- Li, L. Q., Huang, T., Wang, Y. Q., Wang, Z. P., Liang, Y., Huang, T. B., Zhang, H. Y., Sun, W., & Wang, Y. (2020). Covid-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 92(6):577-583. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>.
- Lima, J.V.O., Cavalcante, G.L., Braga, N.S.M., da Silva, A.R., da Silva, T.M., Gomes, B.P., et al. (2020). Potential risk of investigated drugs for the treatment of COVID-19: drugs interactions. *Rev Pre Infec e Saúde*. 6:10829. <https://revistas.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/10829> DOI: <https://doi.org/10.26694/repis.v6i0.10829>.
- Liu, Q., Fang, X., Tian, L. et al. (2020). The effect of Arbidol Hydrochloride on reducing mortality of Covid-19 patients: a retrospective study of real-world data from three hospitals in Wuhan. *medRxiv*. 2020.04.11.20056523; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20056523>
- Mangia, C., Russo, A., Civitelli, S., & Gianicolo, E. (2020). Differenze sesso/genere nella letalità Covid-19: cosa dicono e non dicono i dati [Sex/gender differences in COVID-19 lethality: what the data say, and do not say]. *Epidemiologia e prevenzione*. 44(5-6 Suppl 2):400-406. <https://doi.org/10.19191/EP20.5-6.S2.145>.
- Martín, U., Bacigalupe, A., & Jiménez Carrillo, M. (2021). Covid-19 y género: certezas e incertidumbres en la monitorización de la pandemia [Covid-19 and gender: certainties and uncertainties in monitoring the pandemic.]. *Revista Espanola de Salud Publica*. 95:e202104066.
- Mattioli, M., Benfaremo, D., Mancini, M., Mucci, L., Mainquà, P., Polenta, A., Baldini, P. M., Fulgenzi, F., Dennetta, D., Bedetta, S., Gasperoni, L., Caraffa, A. & Frausini, G. (2021). Safety of intermediate dose of low molecular weight heparin in Covid-19 patients. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 51(2):286-292. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02243-z>.
- Million, M., Lagier, J. C., Gautret, P., Colson, P., Fournier, P. E., Amrane, S., Hocquart, M., Mailhe, M., Esteves-Vieira, V., Doudier, B., Aubry, C., Correard, F., Giraud-Gatineau, A., Roussel, Y., Berenger, C., Cassir, N., Seng, P., Zandotti, C., Dhiver, C., Ravaux, I., & Raoult, D. (2020). Early treatment of Covid-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel medicine and infectious disease*. 35:101738. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>.
- Molina, J. M., Delaugerre, C., Le Goff, J., Mela-Lima, B., Ponscarne, D., Goldwirt, L., & de Castro, N. (2020). No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe Covid-19 infection. *Medecine et maladies infectieuses*. 50(4):384. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>.
- Momekov, G. & Momekova D. (2020) Ivermectina como um tratamento potencial COVID-19 do ponto de vista farmacocinético: os níveis antivirais não são provavelmente atingíveis com regimes de dosagem conhecidos, *Biotecnologia e Equipamento Biotecnológico*. 34(1):469-474. DOI: 10.1080/13102818.2020.1775118.
- Monteiro, D. V. D. S., Dos Santos, D. D. L., Nunes, E., Brabo, J. S., & da Silva, M. C. R. (2021). O uso de anticoagulantes na Covid-19. *Revista Multidisciplinar Em Saúde*. 2(2):05. <https://doi.org/10.51161/rem/s/944>
- Naksuk, N., Lazar, S., & Peerapathdit, T. B. (2020). Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *European heart journal. Acute cardiovascular care*. 9(3):215-221. <https://doi.org/10.1177/2048872620922784>.
- Noblat, A.C.B., et al. (2011). Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 57(1):42-45. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302011000100014>.
- Noronha, K.V. M. S et al. (2020). Pandemia por Covid-19 no Brasil: análise da demanda e da oferta de leitos hospitalares e equipamentos de ventilação assistida segundo diferentes cenários. *Cadernos de Saúde Pública*. 36(6):e00115320. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00115320>.
- Organização Panamericana de Saúde (OPAS). (2020). Brasil Covid-19. <https://www.paho.org/pt/covid19>.
- Papamanoli, A., Yoo, J., Grewal, P., Predun, W., Hotelling, J., Jacob, R., Mojahedi, A., Skopicki, H. A., Mansour, M., Marcos, L. A., & Kalogeropoulos, A. P. (2021). High-dose methylprednisolone in nonintubated patients with severe COVID-19 pneumonia. *European journal of clinical investigation*. 51(2):e13458. <https://doi.org/10.1111/eci.13458>.
- Pará. Secretaria Executiva de Saúde do Estado do Pará. Painel Covid-19. 2020. <https://www.covid-19.pa.gov.br/public/dashboard/41777953-93bf-4a46-b9c2-3cf4cefb3c9>
- Passos, M. M. B., Castoldi, V. M. & Soler, O. (2021). O papel do farmacêutico na pandemia de Covid-19: Revisão integrativa. *Research, Society and Development*. 10(6):e27110615809. ISSN 2525-3409. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i6.15809>.
- Principle Trial Collaborative Group (2021). Azithromycin for community treatment of suspected Covid-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (Principle): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet (London, England)*. 397(10279):1063-1074. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00461-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00461-X).
- Ranjbar, K., Moghadami, M., Mirahmadizadeh, A., et al. (2021). Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized Covid-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 21:337 <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06045-3>

- Recovery Collaborative Group, Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., & Landray, M. J. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 384(8):693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
- Rosenberg, E. S., Dufort, E. M., Udo, T., Wilberschied, L. A., Kumar, J., Tesoriero, J., Weinberg, P., Kirkwood, J., Muse, A., DeHovitz, J., Blog, D. S., Hutton, B., Holtgrave, D. R., & Zucker, H. A. (2020). Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With Covid-19 in New York State. *JAMA*. 323(24):2493-2502. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>.
- Saleh, M., Gabriels, J., Chang, D., Kim, B.S., Mansoor, A., Mahmood, E., et al. (2020). The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. (6):1-12. <http://dx.doi.org/10.8762/BST.2020.07397>.
- Santos, L., Torriani, M. S., & Barros E. (2013). Medicamentos na Prática da Farmácia Clínica. Artmed Editora. ISBN 8582710011, ISBN 9788582710012. 1117p.
- Schrezenmeier, E., & Dörner, T. (2020). Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature reviews. Rheumatology*. 16(3):155-166. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>.
- Shi, Z., & Puyo, C. A. (2020). N-Acetylcysteine to Combat Covid-19: An Evidence Review. *Therapeutics and clinical risk management*. 16:1047-1055. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S273700>.
- Shojaei, A., & Salari, P. (2020). Covid-19 and off label use of drugs: an ethical viewpoint. *Daru: Journal of Faculty of Pharmacy (Tehran University of Medical Sciences)*. 28(2):789-793. <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00351-y>.
- Stein, C., Falavigna, M., Pagano, C. G. M., Gräf, D. D., Matuoka, J. Y., Oliveira Jr, H. A., Medeiros, F. C., Brito, G. V., Marra, L. P., Parreira, P. C. L., Bagattini, A. M., Pachito, D. V., Riera, R., & Colpani, V. (2020). Associação hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina para Covid-19. Revisão sistemática rápida. <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/27/oseltamivir-no-tratamento-da-covid-19-revisao-sistemica-rapida/>
- Suleyman, G., Fadel, R. A., Malette, K. M., Hammond, C., Abdulla, H., Entz, A., Demertzis, Z., Hanna, Z., Failla, A., Dagher, C., Chaudhry, Z., Vahia, A., Abreu Lanfranco, O., Ramesh, M., Zervos, M. J., Alangaden, G., Miller, J., & Brar, I. (2020). Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA network open*. 3(6): e2012270. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12270>.
- Suter, P.M., Domenighetti, G., Schaller, M. D., Laverrière, M. C., Ritz, R. & Perret, C. (1994). N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest*. 105(1):190-194. <https://doi.org/10.1378/chest.105.1.190>.
- Thomas-Rüddel, D., Winning, J., Dickmann, P., Ouart, D., Kortgen, A., Janssens, U., & Bauer, M. (2020). Coronavirus disease 2019 (Covid-19): update für Anästhesisten und Intensivmediziner März 2020 [Coronavirus disease 2019 (Covid-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020]. *Der Anaesthetist*. 69(4):225-235. <https://doi.org/10.1007/s00101-020-00758-x>.
- Tomazini, B. M., Maia, I. S., Cavalcanti, A. B., Berwanger, O., Rosa, R. G., Veiga, V. C., Avezum, A., Lopes, R. D., Bueno, F. R., Silva, M., Baldassare, F. P., Costa, E., Moura, R., Honorato, M. O., Costa, A. N., Damiani, L. P., Lisboa, T., Kawano-Dourado, L., Zampieri, F. G., Olivato, G. B., & Coalition Covid-19 Brazil III Investigators. (2020). Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Covid-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 324(13):1307-1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>.
- Touret, F., Gilles, M., Barral, K., Nougairède, A., Decroly, E., de Lamballerie, X., et al. (2020). In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.03.023846>.
- Walley, T., & Haycox, A. (1997). Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. *British journal of clinical pharmacology*. 43(4):343-348. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1997.00574.x>.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., et al. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus - infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. E1-E9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Wong, A., McNulty, R., Taylor, D., et al. (2019). O estudo Nacstop: um estudo multicêntrico controlado por agrupamento de cessação precoce da acetilcisteína em overdose de paracetamol. *Hepatology*. 69(2):774-784. [Doi.org/10.1002/hep.30224](https://doi.org/10.1002/hep.30224).
- Wong, S. H., Lui, R. N., & Sung, J. J. (2020). Covid-19 and the digestive system. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 35(5):744-748. <https://doi.org/10.1111/jgh.15047>.
- World Health Organization. (2004). How to investigate the use of medicines by consumers. Department of Essential Drugs and Medicines Policy of World Health Organization and University of Amsterdam. Geneva: WHO/University of Amsterdam. [Manual1_HowtoInvestigate.pdf \(who.int\)](http://www.who.int/manual1/HowtoInvestigate.pdf)
- World Health Organization. (2017). Medication Without Harm – Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: World Health Organization.
- Zhang, J. J., Dong, X., Cao, Y. Y., Yuan, Y. D., Yang, Y. B., Yan, Y. Q., Akdis, C. A., & Gao, Y. D. (2020). Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 75(7):1730-1741. <https://doi.org/10.1111/all.14238>.
- Zhou, D., Dai, SM, & Tong, Q. (2020). COVID-19: uma recomendação para examinar o efeito da hidroxicloroquina na prevenção da infecção e progressão. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 75(7):1667-1670. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114>.

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020a). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

Zhou, L., Zhang, M., Wang, J., & Gao, J. (2020). Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. *Travel medicine and infectious disease*. 36:101642. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101642>.