

Análise do desfecho do uso de fármacos preconizados para tratamento precoce contra COVID-19 em pacientes internados na UTI de um hospital do meio-oeste catarinense

Analysis of the outcome of the use of drugs recommended for early treatment against COVID-19 in patients interned in the ICU of a hospital in the middlewest of catarinense

Análisis del resultado del uso de medicamentos recomendados para el tratamiento temprano frente al COVID-19 en pacientes internados en la UTI de un hospital del medio oeste de catarinense

Recebido: 31/10/2022 | Revisado: 07/11/2022 | Aceitado: 08/11/2022 | Publicado: 15/11/2022

Eliane Teixeira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2843-1331>
Universidade Alto Vale do Rio do Peixe, Brasil
E-mail: eliane.teixeiras@hotmail.com

Valquíria Homeniuk

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5133-0881>
Universidade Alto Vale do Rio do Peixe, Brasil
E-mail: valquiria.homeniuk@gmail.com

Alessandra Perazzoli de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6115-1388>
Universidade Alto Vale do Rio do Peixe, Brasil
E-mail: alesouzaperazzoli@hotmail.com

Emyr Hiago Bellaver

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7169-1000>
Universidade Alto Vale do Rio do Peixe, Brasil
E-mail: hi.agobellaver@hotmail.com

Resumo

No início da pandemia da COVID-19, houve um importante movimento para a descoberta de fármacos eficazes no tratamento da patologia, o que levou médicos de todo o mundo ao desespero e à necessidade emocional de oferecer “algo” aos seus pacientes, mesmo sem comprovações científicas. Objetiva-se neste estudo, através da análise de prontuários hospitalares de pacientes internados numa Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital do Meio Oeste catarinense, investigar o desfecho da utilização de fármacos preconizados para o tratamento precoce contra COVID-19 num comparativo entre os anos de 2020 e 2021. Observou-se neste estudo que a maior frequência de internação foi do sexo feminino com 53,3%, a média de internação foi de $13,7 \pm 8,5$ dias, as altas por óbitos corresponderam a 33,3% e por melhora a 66,7% das saídas da UTI, nos anos de 2020 e 2021, respectivamente. Sabe-se ainda que 93,3% dos pacientes utilizaram algum medicamento preconizado para o tratamento precoce contra a COVID-19 de forma intra-hospitalar e 37,5% dos pacientes de forma extra hospitalar. Ademais, observa-se que a administração dos medicamentos profiláticos conhecidos como “Kit Covid”, não pode ser vinculado diretamente a melhora ou piora dos pacientes, corroborando com estudos até agora publicados.

Palavras-chave: Kit-Covid; Tratamento profilático; COVID-19; Terapêutica.

Abstract

At the beginning of the COVID-19 pandemic, there was an important movement towards the discovery of effective drugs in the treatment of the pathology, which led doctors around the world to despair and the emotional need to offer “something” to their patients, even without scientific proof. The objective of this study is, through the analysis of hospital records of patients admitted to an Intensive Care Unit of a Hospital in the Midwest of Santa Catarina, to investigate the outcome of the use of recommended drugs for early treatment against COVID-19 in a comparison between the years of 2020 and 2021. It was observed in this study that the highest frequency of hospitalization was female with 53.3%, the average hospitalization was 13.7 ± 8.5 days, discharges due to death corresponded to 33.3% and by improving 66.7% of ICU discharges, in the years 2020 and 2021, respectively. It is also known that 93.3% of patients used some medication recommended for early treatment against COVID-19 in-hospital and 37.5% of patients in an extra-hospital way. In addition, it is observed that the administration of prophylactic drugs known as “Kit Covid” cannot be directly linked to the improvement or worsening of patients, corroborating studies published so far.

Keywords: Kit-Covid; Prophylactic treatment; COVID-19; Therapy.

Resumen

Al inicio de la pandemia de la COVID-19 se produjo un importante movimiento hacia el descubrimiento de fármacos efectivos en el tratamiento de la patología, lo que llevó a médicos de todo el mundo a la desesperación y la necesidad emocional de ofrecer “algo” a sus pacientes, incluso sin prueba científica. El objetivo de este estudio es, a través del análisis de los registros hospitalarios de pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital del Medio Oeste de Santa Catarina, investigar el resultado del uso de los medicamentos recomendados para el tratamiento temprano contra COVID-19 en una comparación entre los años 2020 y 2021. Se observó en este estudio que la mayor frecuencia de hospitalización fue del sexo femenino con un 53,3%, el promedio de hospitalización fue de $13,7 \pm 8,5$ días, las altas por muerte correspondieron al 33,3% y al mejorar el 66,7% Altas de UCI, en los años 2020 y 2021, respectivamente. También se conoce que el 93,3% de los pacientes utilizaba algún medicamento recomendado para el tratamiento precoz frente a la COVID-19 intrahospitalariamente y el 37,5% de los pacientes de forma extrahospitalaria. Además, se observa que la administración de fármacos profilácticos conocidos como “Kit Covid” no pueden vincularse directamente con la mejoría o empeoramiento de los pacientes, corroborando estudios publicados hasta el momento.

Palabras clave: Kit-Covid; Tratamiento profiláctico; COVID-19; Terapia.

1. Introdução

Os vários tipos de coronavírus humanos (CoV) são responsáveis por desencadear respostas fisiológicas relacionadas a doenças respiratórias e entéricas. Seu principal foco de patogenicidade é a síndrome respiratória aguda, classificada em leve, moderada ou grave, que acomete o sistema respiratório (Gomes, 2021). A pandemia do coronavírus (SARS-CoV-2), causador da COVID-19, espalhou-se pelo mundo. O Brasil, pelos dados epidemiológicos de até 24 de outubro de 2022, havia atingido o total de 34.783.786 casos confirmados e 687.574 óbitos pela doença (Brasil, 2022).

A relevante morbimortalidade, o alto índice de transmissão e a inexistência de tratamento farmacológico para a COVID-19 fez com que as pessoas ficassem susceptíveis à influência das mídias, como resposta ao sentimento de insegurança, frente à fragilidade das redes de saúde que mostraram importantes limitações nos serviços de atendimento hospitalares (Do Bú et al. 2020). Nesse sentido, como tentativa de prevenção, intensificou-se o hábito da automedicação, considerada como uso de medicamentos sem prescrição ou orientação médica, ocasionando principalmente a problemática do uso irracional de medicamentos sem pesquisas que evidenciam o benefício terapêutico a essa patologia, tais medicações muitas vezes também foram usadas em ambiente hospitalar, mesmo sem os devidos estudos (Costa et al. 2021).

Em face do exposto, houve grande divulgação de notícias falsas (“fake news”), além de informações preliminares de pesquisas científicas com veiculação na mídia sobre medicamentos disponíveis no mercado que poderiam ter potencial na profilaxia e/ou resolutividade terapêutica da COVID-19 (Mata et al. 2020). Vale evidenciar que o uso indiscriminado e de modo “off-label” de fármacos utilizados para outras condições patológicas, como a cloroquina, a hidroxicloroquina e a ivermectina devem ser cautelosamente avaliados quanto aos potenciais efeitos nocivos à saúde da população, tendo em vista o risco de intoxicação medicamentosa tratando-se de um problema de saúde coletiva, com implicações à saúde pública (Molento, 2020).

A inexistência de um protocolo específico de tratamento associado à busca por alternativas terapêuticas acabou implicando em muitas hesitações, chegando-se a atribuir parte das internações e das mortes por COVID-19 à falta de tratamento precoce como diretriz de atendimento (Ventura & Reis, 2021). Nessa vertente de prevenção, alguns municípios passaram a institucionalizar práticas medicamentosas para o tratamento precoce da doença, constituídos por combinações de azitromicina, ivermectina, adicionado a suplementos de zinco, vitaminas C e D, sem supervisão médica adequada para os cuidados da posologia na indicação terapêutica para cada paciente (Melo et al. 2021).

No que diz respeito a COVID-19, a preocupação quanto ao tratamento farmacológico precoce, refere-se as combinações do uso inadequado de medicamentos indicados como preventivos, os quais podem decorrer com consequências graves. E, em específico entre as reações causadas pela intoxicação medicamentosa estão efeitos cardíacos, risco significativo de disritmias, efeitos oftalmológicos como distúrbios da retina e paralisia dos músculos extraoculares, efeitos respiratórios

como edema pulmonar e parada respiratória, podendo aumentar ou diminuir a excitabilidade do sistema nervoso central (Radke et al. 2019).

Objetiva-se, portanto, com este estudo, investigar o desfecho da utilização de fármacos preconizados para o tratamento precoce contra COVID-19 em pacientes internados na UTI em um hospital filantrópico do Meio Oeste catarinense num comparativo entre os anos de 2020 e 2021.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo de natureza básica e exploratória, na qual se trabalha com o levantamento de variáveis caracterizando-as como quantitativa ou qualitativa e descrevendo a sua natureza (Koche, 2016). Utilizou-se ainda, de procedimentos documentais, relacionados aos pacientes do estudo, os quais estiveram hospitalizados em uma Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Filantrópico do Meio Oeste catarinense que utilizaram fármacos para o tratamento precoce contra COVID-19 de forma intra e extra hospitalar durante os meses de junho de 2020 e junho de 2021.

Incluiu-se neste estudo pacientes internados numa Unidade de Terapia Intensiva Hospitalar em decorrência da COVID-19, maiores de idade, de ambos os sexos, associado a relatos descritos em prontuário acerca da utilização de fármacos para o tratamento medicamentoso preventivo de forma intra e extra hospitalar, a saber: cloroquina/hicroxiclороquina, ivermectina e azitromicina. Excluindo-se aqueles que não fazem partes dos critérios supracitados.

Para consulta dos dados realizou-se a análise dos prontuários dos pacientes internados, que foram fornecidos de forma impressa via sistema de gestão hospitalar, sendo que o período de análise de dados compreendeu do dia 01 a 30 de junho do ano de 2020 e 01 a 30 de junho do ano de 2021, a fim de se obter um comparativo entre os períodos.

Dos prontuários, foram analisados os dados demográficos dos pacientes e, também, informações acerca do uso de medicamentos indicados para tratamento precoce da COVID-19 que se deram antes e durante a internação destes, tais dados foram obtidos através da leitura do prontuário.

Dos prontuários, também, foram retiradas informações acerca da alta por óbito e por melhora, sendo que aqueles pacientes que obtiverem alta por melhora foram contatados pelos pesquisadores responsáveis a fim de responderem um questionário estruturado com perguntas abertas e fechadas para análise do desfecho do uso dos medicamentos.

Todos os dados quantitativos e qualitativos foram tabulados por meio do Software Microsoft Excel versão 2020 e, quando oportuno, foram expressos na forma de gráficos e tabelas com análise estatística utilizando o software GraphPad Prism versão 8.0 para Windows, utilizando da análise de Bonferroni para comparações múltiplas.

A execução do referido estudo deu-se após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Unidade Central de Educação Faem Faculdade sob CAAE: 61122022.0.0000.8146 e da direção da Instituição Hospitalar concedente.

3. Resultados e Discussão

No início da pandemia da COVID-19, houve um número crescente de hospitalizações e mortes por SARS-CoV-2 há níveis, até então, históricos. Ao todo, 33 prontuários, foram revisitados durante a pesquisa. Destes, apenas 15 foram levados em consideração para o início do estudo, pois atenderam os critérios de inclusão, uma vez que tais pacientes utilizaram o serviço de terapia intensiva, os demais, constavam informações de que os pacientes foram internados no setor de enfermagem até a alta.

De acordo com Pontes et al. (2021), em termos de gravidade da COVID-19, estima-se que a evolução dos pacientes com sintomas graves é prevista em 14% dos casos e a descompensação para o estado crítico é de 5%, portanto, há necessidade de cuidados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Esses dados são confrontantes com esta pesquisa, visto que 45,5% dos

casos graves necessitaram de tratamento em UTI. Diante desses fatos, fica evidente que os cuidados em unidade de alto nível de complexidade, permite que uma gestão especializada seja incorporada à rede de atendimento, corroborando para a redução de altas taxas de mortalidade.

Dos pacientes que utilizaram a Unidade de Terapia Intensiva (UTI), 13,3% estavam internados no ano de 2020, ao passo que 86,7% utilizaram a UTI no ano de 2021. Nota-se que no segundo ano, o uso de medicamentos para o tratamento preventivo de forma intra e/ou extra hospitalar contra a COVID-19 aumentou, podendo justificar este dado uma vez que no município sede do hospital pesquisado, o protocolo para tratamento preventivo extra hospitalar contra a COVID-19 passou a ser implantado a partir do segundo semestre do ano de 2020. Ainda em relação ao uso de medicamentos, relata-se que 93,3% dos internados utilizaram ao menos um dos medicamentos profiláticos contra a COVID-19 de forma intra-hospitalar, a saber: azitromicina (92,9%) e ivermectina (7,1%), além destes, todos os pacientes utilizaram dexametasona no período de internação.

Um estudo realizado por Orellana, et al., (2021) descreve a considerável diferença entre as taxas de complicações e internações pela COVID-19 nos anos de 2020 e 2021, atribuindo tal fato a influência preocupante da variante Gama, associada diretamente com um alto poder de transmissibilidade viral naquele ano, denota-se, portanto, que os dados corroboram com a ideia das autoras, embora neste estudo não se tenha dados da genotipagem viral.

Em relação ao uso de medicamentos profiláticos para a COVID-19, Lim et al. (2022), demonstra que o uso da ivermectina de forma intra-hospitalar em adultos com COVID-19 a níveis de leve a moderado e com comorbidades, não se mostrou eficaz na redução do risco da doença grave. Foi observado ainda, no mesmo estudo, a alta taxa de adesão nas hospitalizações no caso do uso de ivermectina. Outros achados correspondem com os resultados da pesquisa IVERCOR-COVID-19 de Vallejos et al. (2021), que em relação a redução da taxa de internação, constatou ineficácia da ivermectina.

Estudos discutidos por Hinks et al. (2021) não suportam o uso de azitromicina, adicionada ao tratamento preconizado, para pacientes acometidos com COVID-19. Foi constatado que em pessoas com a patologia clinicamente diagnosticadas, tratadas sem internação, a adição de azitromicina ao tratamento padrão não reduziu o risco de internação hospitalar subsequente ou morte, ou o tempo de hospitalização.

Para os fármacos da classe dos glicocorticoides, ao exemplo da dexametasona, Rang (2016) os descrevem como agentes anti-inflamatórios com efeitos terapêuticos nos diferentes componentes do sistema imune, tanto inato quanto ao adaptativo, minimizando a expressão de vários fatores inflamatórios. A fisiopatologia da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) descrita por Matthay et al. (2019) envolve uma piora da reação inflamatória pulmonar, que se desenvolve com alterações anatômicas e uma piora progressiva do quadro clínico. Portanto, conforme descrito no estudo de Guimaraes et al. (2021) justifica-se o uso deste fármaco, mas sua recomendação é controversa na literatura. Seu uso é indicado inicialmente para a SDRA refratária com necessidade de ventilação mecânica, anteriormente para indicações independentes da SDRA, geralmente não indicada para acometimento viral. Para tanto, seu uso se justifica em casos selecionados, como os graves, onde é útil para reduzir a mortalidade e diminuir a necessidade de suporte respiratório avançado. Mas em casos leves/moderados, não se vislumbrou resultados positivos com seu uso, portanto seu uso é restrito.

No que se refere ao tratamento precoce, segundo Wilson et al. (2020), existem diretrizes que recomendam administrar os medicamentos até então discutidos a pacientes hospitalizados com evidência de pneumonia e, até o momento, eles foram usados em milhares de pacientes positivados para COVID-19 em todo o mundo. No entanto, Geleris et al. (2020) relatou que nenhum ensaio clínico confiável foi encontrado para demonstrar a eficácia desses agentes nesta doença, e os dados disponíveis são de pequenos estudos que não foram controlados ou foram insuficientes para detectar efeitos clínicos significativos. Ressalta-se que estudos confirmatórios ainda estão em andamento para atualização da literatura.

Em relação a faixa etária destes pacientes, a média de idade foi de $53,8 \pm 13,12$ anos, sendo que a frequência dos pacientes com idade entre 46 a 55 anos foi de 40%, seguido daqueles com 66 a 75 anos representando 20%. No que diz

respeito ao sexo dos pacientes, 53,3% internados foram do sexo feminino e 46,7% do sexo masculino. Ressalta-se que 100% prontuários analisados em 2020 correspondiam a mulheres, ao passo que em 2021 46,15% destes correspondiam as mulheres e o restante aos homens.

Em relação ao tempo de permanência na UTI, a média de dias foi de $13,7 \pm 8,5$ dias e a frequência de alta por óbito foi de 33,3%, tendo o sexo feminino o maior percentual de óbitos, correspondendo a 60% do total com uma média de idade de 59 anos. A alta por melhora correspondeu a 66,7% das saídas da UTI. No que diz respeito a ocupação dos internados, este dado não estava disponível nos prontuários.

Dados semelhantes confrontados com a pesquisa de Pontes et al. (2021), mostraram que o tempo médio de internação para casos de COVID-19 varia de acordo com o nível de gravidade, sendo considerado 10 dias para casos mais graves (UTI), podendo chegar a média de 16 dias de internação. Já Carvalho et al. (2022) diz que o tempo médio de permanência na UTI, foi 18,8 dias para os pacientes internados. A média de internação de ambos os estudos vai de encontro ao nosso, deduzindo-se um padrão de evolução da infecção, a depender da gravidade.

Em relação ao número de óbitos, temos informações da nota técnica do Núcleo de Operações e Inteligência em Saúde (NOIS) descrita por Batista et al. (2020), onde a proporção de pacientes que utilizaram Unidade de Terapia Intensiva foi de 65,3%, o que indica uma queda acentuada nos dados encontrados em nossa pesquisa que foram de apenas 33,3%.

Segundo Orellana, et al., (2021) a taxa de mortalidade na primeira onda da COVID-19, no ano de 2020, correspondeu aos indivíduos com 60 anos ou mais. Em comparação com o aumento significativo na taxa de mortalidade em 2021, a mesma foi mais expressiva na faixa etária de 40-59 anos, essa variação provavelmente está relacionada ao aumento desproporcional da mortalidade em pessoas com 60 anos ou mais na primeira onda da doença, indo de encontro a este estudo que demonstrou o maior período de óbitos em 2021.

Num estudo realizado por Freitas et al. (2021), a proporção de mulheres acometidas pela COVID-19 aumentou de 40% na primeira onda para 47% na segunda, aumentando também a proporção de óbitos entre estas, passando de 34% para 47% na segunda onda, corroborando com os resultados deste estudo.

No que diz respeito as patologias prévias ao internamento, os registros mais prevalentes seguindo a ordem de maior frequência foram a Hipertensão Arterial Sistêmica (29,2%), Obesidade (20,8%), Diabetes mellitus (12,5%), Cardiopatias e Insuficiência renal (8,3%), Ansiedade e Depressão, Câncer, Imunodeficiências e Problemas respiratórios, ambas com frequência de registro de 4,2%.

Nos pacientes avaliados por Carvalho et al. (2022), as patologias mais comuns foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e doença arterial crônica (DAC). Os resultados de vários estudos evidenciam que essas doenças citadas são fatores que agravam a COVID-19, permitindo que ela evolua para complicações e morte. Portanto, é necessário levar em consideração os fatores agravantes do período pandêmico, quando os pacientes acometidos por essas patologias foram isolados, não realizando o acompanhamento ideal de rotina em saúde, criando condições descompensadas e passíveis de evolução negativa quando acometidos pelo coronavírus.

Dos pacientes que obtiveram alta do setor por melhora e posterior alta hospitalar, foi entrado em contato via telefone a fim de saber sobre as sequelas da COVID-19 após o período de internação e do uso de medicamentos profiláticos para o tratamento. Sendo assim, 10 (dez) pacientes foram contatados, destes, oito atenderam as ligações realizadas e aceitaram participar da pesquisa, um não aceitou participar das respostas do questionário e um não foi localizado.

Dos respondentes (n=8), 87,5% se declararam brancos ao passo que a média de idade, agora, foi de $45,8 \pm 10,4$ anos, 50% se declararam do gênero masculino e o restante do gênero feminino. Em relação ao histórico de vícios 12,5% se declararam como etilista e 12,5% como tabagista.

Em relação aos vícios de etilismo e tabagismo, a literatura constata que o isolamento social recomendado pela saúde pública serve de gatilho para o seu desenvolvimento. Segundo Mendes et al. (2020), 54,44% dos participantes de seu estudo relataram consumo de álcool durante a pandemia, sendo que 35% destes relataram aumento no consumo de álcool, principalmente em grandes doses, o que representava um risco significativo de infecção por COVID-19 relacionado a diminuição do sistema imunológico, comorbidades, hepatotoxicidade, descompensação psicológica e outros. Ademais, nesta pesquisa, o tabagismo presente com 4,01%, evidencia a vulnerabilidade a diversas patologias, pois os riscos relacionados à saúde respiratória já estão comprometidos nesse público e agravados pela infecção por COVID-19. Além disso, conforme descrito por Lopes et al. (2021), exacerba doenças crônicas como hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia, aumentando assim, o risco de morbimortalidade.

Quando questionados se faziam uso de alguma medicação contínua antes da internação causada pela COVID-19, 37,5% relataram polimedicação (utilização de dois ou mais medicamentos). Dentre os medicamentos de uso contínuo relatados pelos participantes encontravam-se os Anti-hipertensivos com uma frequência de 50%, seguido dos Hipoglicemiantes (21,4%), demais classes como Benzodiazepínicos, Inibidores seletivos da recaptação de serotonina, Anticonvulsivantes e Hipocolesterolemiantes obtiveram frequência de resposta de 7,1%.

Em termos de medicamentos, pode-se comparar os dados obtidos com a análise realizada por Assis (2020), que relata que tais classes medicamentosas são reconhecidas por serem amplamente utilizados para comorbidades em pacientes idosos e relacionadas às doenças crônicas exacerbadas pela COVID-19, que mostraram interações medicamentosas entre os fármacos utilizados para o tratamento precoce, que ficaram conhecidos popularmente por “Kit Covid”.

Quando foram questionados se realizaram a profilaxia contra a COVID-19, polemizada nas mídias sociais e, posteriormente adotada por alguns municípios, ao exemplo do município sede da instituição hospitalar de onde foram retirados os dados, 37,5% dos respondentes relataram que sim, citando o uso da cloroquina/hidroxicloroquina, azitromicina e ivermectina em 81,9% das respostas e outros fármacos como corticoides e anticoagulantes com 18,1% de relatos. Quando questionados em relação as indicações de uso de tais medicamentos, 25% disseram receber indicação médica, ao passo que 12,5% relataram receberem indicações de amigos e vizinhos.

Devido à grande necessidade de intervenção farmacoterapêutica no tratamento da COVID-19, Assis (2020) informa em seu trabalho que uma série de medicamentos têm sido utilizados na terapia preventiva, onde vários destes foram introduzidos na terapêutica seguindo o princípio "*off-label*" de dar novos usos terapêuticos a drogas já existentes e comercialmente disponíveis, originalmente usados em outras condições clínicas.

Conforme observado no estudo de Santos-Pinto, et al., (2021), o fenômeno da pandemia resultante tanto de comoção social, quanto pela repercussão de agravo social em termos de incerteza de tratamento e atendimento clínico-hospitalar eficiente, proporcionou um espetáculo político-midiático e tornou-se conveniente política, econômica e simbolicamente. É evidente, portanto, que a pandemia no Brasil foi acompanhada por divergências nos métodos terapêuticos.

No Brasil em particular, autoridades políticas e médicas incentivaram o uso do “Kit Covid” em 2020, apesar da falta de evidências científicas contra a COVID-19. Dos pontos examinados na CPI da Pandemia (Comissão Parlamentar de Inquérito), 52% dos entrevistados (Ministro da Saúde, Diretor da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Representantes de fabricantes de vacinas e medicamentos, de planos de saúde, médicos, políticos, pesquisadores especializados na pandemia, dentre outros) afirmaram a “indicação do Kit Covid para tratamento precoce” e 48% a "existência de um gabinete paralelo". Além disso, o Conselho Federal de Medicina (CFM) não definiu uma posição restritiva ao tratamento que não impeça os médicos de prescrição contra a autonomia médica.

Assim, os medicamentos que fazem parte do “Kit Covid” incluem hidroxicloroquina, cloroquina e azitromicina. Outros medicamentos que não fazem parte do combo oficial também são usados, incluindo a ivermectina e a dexametasona.

Todos esses fármacos têm um nível de evidência científica baixo ou muito baixo, de acordo com a classificação GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*) mencionada por Assis (2020) e nenhuma classificação GRADE está disponível atualmente para a ivermectina.

Quando Rosenberg et al. (2020) avaliou as interações medicamentosas entre os fármacos integrantes do tratamento precoce da COVID-19, a cloroquina/hidroxicloroquina e a azitromicina apresentaram interações medicamentosas graves, que podem causar sérios problemas cardíacos e nenhuma das alternativas levou a uma melhora estatisticamente significativa nos pacientes acometidos pela patologia.

Guimarães et al. (2021) discutiu os resultados da pesquisa com ivermectina, onde alguns resultados preliminares mostraram capacidade *in vitro* de inibir a replicação de alguns vírus de RNA de fita simples. Todavia, a dose utilizada neste experimento foi equivalente 50 a 100 vezes a concentração máxima obtida no plasma humano. Além de resultados ainda inconclusivos sobre a real eficácia da ivermectina, ela demonstrou um potencial risco de neurotoxicidade em modelos animais, e já existem outros estudos que advogam contra seu uso de forma “*off-label*” no tratamento da COVID-19. Portanto, ainda não há evidências clínicas suficientes para fazer recomendações.

Nesse contexto, o uso exacerbado de antibióticos como a azitromicina pode aumentar a resistência bacteriana. Por último, o estudo realizado em vários centros médicos dos Estados Unidos e citado por Magagnoli et al. (2020) mostrou que, além de não melhorar o quadro clínico dos pacientes, a azitromicina e a hidroxicloroquina ainda traziam mínima relevância ou inexistência comprobatória na redução no risco de ventilação mecânica pacientes hospitalizados com COVID-19.

Entre 2020 e 2021, vários estudos científicos foram projetados para comprovar os resultados da ineficácia dos medicamentos utilizados no “Kit Covid”, como observado no trabalho de Santos-Pinto, et al., (2021). Alguns desses estudos relatam efeitos negativos à saúde na exposição contínua a esses medicamentos. Em uma análise do tratamento precoce, os riscos de complicações superaram os benefícios em pacientes nos diversos quadros clínicos. No começo de 2021, esses diversos fármacos enquadraram-se na condição de não-reconhecidos ou contraindicados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (Anvisa) e pela Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), e pelas entidades internacionais OMS, Organização Pan-Americana de Saúde (Opas), e Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos e da Europa.

De acordo com Hermes et al. (2021), a COVID-19 por ser vista como uma doença nova, na atual circunstância, não há revisões sistemáticas para confirmar o real potencial do tratamento preventivo dessa doença, portanto, são necessários estudos com base em ensaios clínicos randomizados para assegurar os tangíveis mecanismos de ação, riscos, efeitos colaterais e contraindicações. Com base nos resultados encontrados, a comunidade científica internacional entrou em consenso que os fármacos inicialmente definidos como soluções não fizeram diferença no tratamento da COVID-19, o que significa que não são comprovados cientificamente.

Ademais, o uso indiscriminado dos medicamentos profiláticos contra a COVID-19 pode ocasionar efeitos nocivos nos mais diversos sistemas fisiológicos, devido a sua toxicidade pela administração em altas doses, entre eles pode-se enfatizar alterações como: hiperpigmentação cutânea, retinopatia, ototoxicidade, hepatopatia medicamentosa, problemas renais, patologias reumatológicas, neuropatia periférica, miopatia, perturbações gastrointestinais (náusea e vômito), distúrbios neurológicos (alucinações, paranoias, convulsões, confusão mental), efeitos no sistema nervoso central (sonolência, cefaleia, tontura, midríase), transtornos cardíacos (alteração do ritmo – taquicardia, arritmias) (Prudêncio & Marques, 2021; Figueiredo et al. 2022; Sabaini et al. 2022).

Por conseguinte, a utilização em tempo prolongado exacerba os efeitos toxicológicos indesejados e, em situações de overdose, estes fármacos podem ocasionar consequências maiores, tais como parada cardíaca e coma. Assim, torna-se uma observação bastante preocupante sob o âmbito atual, haja vista, a terapêutica profilática além de colocar o usuário em risco do

desenvolvimento de efeitos adversos, também, coloca-o em risco de agravamento da fisiopatologia da infecção pelo coronavírus (Sabaini et al. 2022).

Ao serem questionados acerca de sequelas relacionadas a COVID-19, Problemas Respiratórios (28%), Perda de Memória (24%), Mialgias (12%) foram os mais relatados, seguidos de Hipertensão arterial sistêmica e *Diabetes mellitus* (DM) com 8%, e Cefaleia, Alterações de olfato e paladar, Alterações visuais, Dificuldades para dormir e Hipercolesterolemia com 4%.

Em um estudo multicêntrico de Grendene et al. (2021), as sequelas a longo prazo do tratamento específico para pacientes com COVID-19, após a admissão para cuidados na Unidade de Terapia Intensiva, incluíram fraqueza muscular, miopatia, marcha e equilíbrio prejudicados, neuropatia, problemas psicológicos e redução da mobilidade articular. Constatou-se também o desencadeamento de distúrbios olfativos em 83,4%, distúrbios do paladar em 12%, sequelas neurológicas (distúrbios cognitivos) são descritas como evidentes, mas sem dados registrados, além de sequelas pulmonares em 22% dos pacientes. Ademais, nas infecções por Sars-CoV, foi descrito hiperlipidemia em 68% dos casos e 44% de anormalidades do sistema cardiovascular em casos ao longo dos anos. Também, 60% dos pacientes apresentavam distúrbios do metabolismo da glicose. Foram citados ainda, 33% com depressão e 30% com ansiedade. No estudo e coorte retrospectivo feito por Brazão e Nóbrega (2021), a incidência estimada de sequelas pós-COVID-19 a nível neurológico ou psiquiátrico foi cerca de 46%, ao passo que a anosmia, disgeusia e ageusia foram retratadas entre 33% a 80% dos casos.

Um ponto importante a ser verificado em pacientes acometidos pela síndrome pós-cuidado intensivo descrita por Aguiar, et al., (2021) é que, embora os pulmões representem o órgão-alvo, a hipóxia e a resposta inflamatória afetam órgãos como rins, fígado, trato gastrointestinal, coração, sistema nervoso e hematopoiético. As sequelas neurológicas mais simples estão associadas a distúrbios persistentes do olfato e paladar, devido ao acometimento de células nervosas responsáveis por tais funções, pois quando o vírus entra no organismo pela via olfatória, o vírus se direciona diretamente e infecta o Sistema Nervoso Central (SNC), migrando para o bulbo olfativo e outras regiões cerebrais, como córtex, gânglios da base e mesencéfalo. Além desses distúrbios, outras queixas também foram documentadas, como cefaleia, tontura e sensação de raciocínio lento.

As causas desse dano ao tecido pulmonar ainda não são totalmente conhecidas, mas os pesquisadores já investigam uma explicação que envolve liberação de citocinas proporcionadas pelo SARS-CoV-2, toxicidade pulmonar, alta pressão nas vias aéreas e lesão pulmonar aguda subjacente à ventilação mecânica (fibrose pulmonar) (Nogueira et al. 2021).

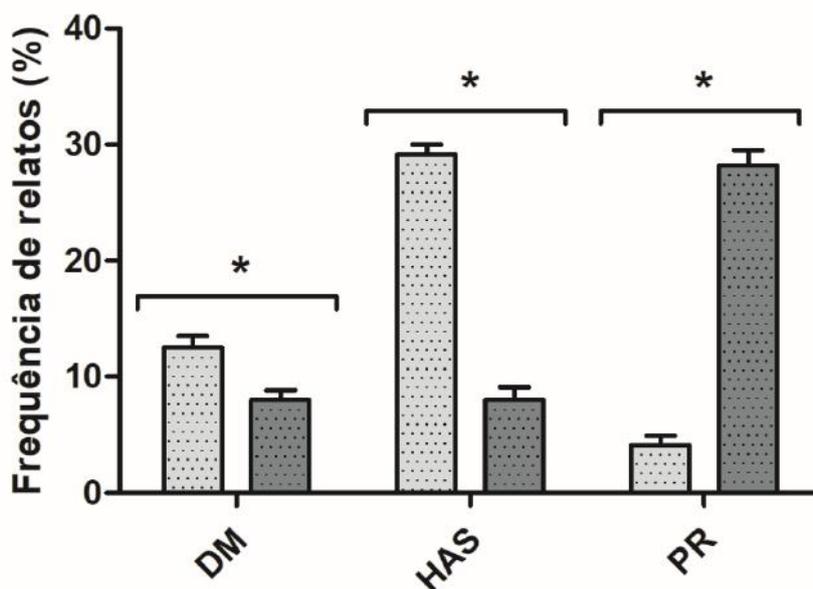
As sequelas cardiovasculares incluem o impacto direto viral e o efeito das citocinas ofertadas durante a infecção, insuficiência cardíaca e infarto agudo do miocárdio (devido à distúrbio endotelial e instabilidade da placa aterosclerótica). As complicações cardíacas são, portanto, multifatoriais, decorrentes da moléstia viral ao miocárdio, hipoxemia, desequilíbrio do receptor ACE2 (Receptor da Enzima Angiotensina II), tempestade inflamatória ou decorrente da toxicidade farmacológica. As modificações inflamatórias tentem à inflamação vascular, desencadeando miocardite com efeitos nas complicações arrítmicas (Brazão & Nóbrega, 2021).

Já é evidenciado o desenvolvimento de transtornos mentais como resultado do cenário de instabilidade econômica e social do país, entre pacientes internados ou em reabilitação esse risco é ainda maior, podendo ultrapassar 60%, abrangendo, ansiedade, depressão e estresse pós-traumático. O isolamento social, sofrimento e medo de possível morte, são fatores cruciais que ocasionam sequelas psicológicas da COVID-19 (Nogueira et al. 2021).

Mediante ao acometimento fisiopatológico, é evidente que devido à sua interação multissistêmica, a COVID-19 pode desencadear diversas sequelas para os indivíduos infectados, afetando não apenas o tecido pulmonar, mas também os sistemas subjacentes e vitais, como cardiovascular, musculoesquelético, neurológico e psicológico, tendo como consequência final o comprometimento da qualidade de vida e bem-estar do paciente (Aguiar et al. 2021).

Ao comparar a frequência de relatos dos problemas de saúde relacionados antes e após a internação por COVID-19 notou-se que houve uma diminuição das narrativas de *Diabetes mellitus* e Hipertensão arterial após a COVID-19, contudo, um aumento significativo ($p < 0,05$) da frequência de relatos de problemas respiratórios, cerca de 28% a mais do que antes do acometimento pela patologia, advindos da infecção pelo Sars-CoV-2 (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Análise dos relatos de patologias antes e após a COVID-19.



Legenda: DM: Diabetes mellitus; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; PR: Problemas respiratórios. As barras em cinza claro dizem respeito ao período antes da COVID-19, relativo ao relatório pré internação dos pacientes. Já as barras em cinza escuro, falam acerca dos relatos patológicos após a COVID-19, referindo-se como prováveis sequelas deixadas pela infecção. Os asteriscos referem diferença significativa ($p < 0,05$) entre o grupamento de barras pelo teste de Bonferroni. Fonte: Autores (2022).

O conhecimento do mecanismo patogênico do coronavírus descrito por Avelar, et al., (2021) envolve a invasão do organismo hospedeiro através do receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2). Tal receptor é expresso em vários órgãos e sistemas, mas principalmente no trato respiratório, visto que, o tropismo do trato respiratório superior ocorre por ser o local de entrada do vírus que desencadeia as manifestações clínicas sistêmicas. Assim, as complicações resultantes da infecção por Sars-CoV-2 desencadeiam alterações metabólicas e endoteliais relacionadas à resposta inflamatória nos sistemas orgânicos, o que reduz a capacidade do organismo de atingir a homeostase, fundamentais para o pleno funcionamento do organismo.

Por conseguinte, as complicações aparecem de acordo com os sistemas orgânicos. O consenso atual diz respeito aos efeitos da COVID-19 nos seguintes sistemas: 1) respiratório; 2) cardiovascular; 3) urinário; 4) sistema nervoso central (SNC); 5) sensorial; 6) digestório; e 7) reprodutor masculino. Deste modo, tendo o sistema respiratório com mais evidências de acometimentos, a probabilidade de que a partir de mecanismos inflamatórios e desregulação da cascata de coagulação, contribuam para a formação de trombos ao nível dos alvéolos pulmonares, o que pode levar à insuficiência respiratória, como consequência de anormalidades das trocas gasosas, gerando como resposta fisiopatológica a fibrose, uma das principais complicações respiratórias da COVID-19 (Hanlon et al. 2021).

Após a internação por COVID-19 dois pacientes tornaram-se polimedicamentados passando a fazer uso de Zolpidem, Pregabalina e Arpadol para um dos pacientes, enquanto o outro passou a fazer uso de Metformina, Sinvastatina, Losartana e Vitamina D.

A análise realizada por Rebêlo et al. (2022) revelou uma síndrome pós COVID-19 (SPC), que se refere à permanência dos sintomas por semanas ou meses após a infecção pelo SARS-CoV-2, que é considerado uma condição inflamatória difusa e multissistêmica. Após o período de incubação e a manifestação clínica da doença, a SPC provoca uma evolução negativa através do desenvolvimento e permanência de sequelas, por uma infecção multissistêmica de tecidos vitais como o cardíaco, o muscular e o nervoso, incluindo alterações psicológicas. As evidências clínicas mostram sintomas multivariados nos mais diversos sistemas orgânicos, onde a estratégia de manejo terapêutico e farmacológico segue o perfil patológico de cada paciente e o objetivo final é aliviar as complicações secundárias à infecção pelo coronavírus.

Diante deste cenário e do impacto da COVID-19 na saúde pública, muitas pesquisas foram lançadas para a comprovação da eficiência de fármacos utilizados no “kit COVID”, porém os resultados não foram favoráveis ao seu uso e as doses excediam as recomendações em níveis terapêuticos seguros e, também, dependem de informações mais precisas para uso fora do contexto de ensaios clínicos. Por fim, não há relatos precisos contra o desfecho da utilização de tais fármacos, sendo esta uma área ainda a se pesquisar.

4. Conclusão

Diante do exposto, observa-se que a administração dos medicamentos profiláticos conhecidos como “Kit Covid”, não pode ser vinculado diretamente a melhora ou piora dos pacientes, corroborando com estudos até agora publicados. Ademais, a sintomatologia apresentada após a alta hospitalar, embora tenham pontos em comum com os efeitos adversos dos medicamentos preconizados no tal kit, também não podem ser diretamente relacionadas ao uso deste, uma vez que a literatura traz relatos sustentados de que a infecção viral pode deixar tais sintomas como sequelas.

Evidencia-se a necessidade de estudos futuros de caráter complementar, com pacientes que não utilizaram tais medicamentos, a fim de que se tenha um comparativo para que se possa observar diretamente a possível correlação entre o uso dos medicamentos profiláticos do “Kit Covid” e sua interferência no quadro clínico dos pacientes.

Referências

- Aguiar, B. F., Sarquis, L. M. M., & Miranda, F. M. D. A. (2021). Sequelas da Covid-19: uma reflexão sobre os impactos na saúde do trabalhador. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 10 (14), e40101421886-e40101421886.
- Assis, L. I. S. (2020). Avaliação de possíveis interações medicamentosas do " kit covid-19" preconizado pelo ministério da saúde e entre medicamentos utilizados pelo grupo de risco.
- Avelar, F. G. D., Emmerick, I. C. M., Muzy, J., & Campos, M. R. (2021). Complicações da Covid-19: desdobramentos para o Sistema Único de Saúde. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, 31, e310133.
- Batista, A., Antunes, B., Favaret, G., Peres, I., Marchesi, J., Cunha, J. P., & Bozza, F. (2020). Análise socioeconômica da taxa de letalidade da COVID-19 no Brasil. *Núcleo de Operações e Inteligência em Saúde (NOIS)*.
- Brasil, Ministério da Saúde. (2022). Coronavírus Brasil. *Gov.br*. de <https://covid.saude.gov.br/>.
- Brazão, M. L., & Nóbrega, S. (2021). Complicações/Sequelas Pós-Infecção por SARS-CoV-2: Revisão da Literatura. *Medicina Interna*, 28(2), 184-194.
- Carvalho, B. A. B., Santos, S. B. R., Rodrigues, A. F., & Souza, D. M. (2022, June). Diferenças entre os dados demográficos de pacientes em tratamento do covid 19 hospitalizados em mineiros/go. In *Anais Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar (ISSN-2527-2500) & Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar*.
- Costa, W. A., de Campos Carvalho, N., & Coelho, P. A. B. (2021). Abordagem da automedicação contra COVID-19 pelo Médico de Família e Comunidade. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, 16(43), 2880-2880.
- Do Bú, E. A., Alexandre, M. E. S. D., Bezerra, V. A. D. S., Sá-Serafim, R. C. D. N., & Coutinho, M. D. P. D. L. (2020). Representações e ancoragens sociais do novo coronavírus e do tratamento da COVID-19 por brasileiros. *Estudos de Psicologia (Campinas)*, 37.

- Figueiredo, B. Q., Cancela, B. R., Rodrigues, A. E. L., Falcão, A. L. S., do Prado, D. M. M., da Rocha, D., & Segundo, S. (2022). Análise das possíveis intoxicações decorrentes do uso indiscriminado da ivermectina e hidroxicloroquina durante a pandemia de COVID-19. *Research, Society and Development*, 11(3), e14511326441-e14511326441.
- Freitas, A. R. R., Beckedorff, O. A., Cavalcanti, L. P. de G., Siqueira, A. M., Castro, D. B. de Costa, C. F., Lemos, D. R. Q., & Barros, E. N. C. (2021). O surgimento da nova variante SARS-CoV-2 P.1 no Amazonas (Brasil) esteve temporalmente associado a uma mudança no perfil de idade e gênero da mortalidade COVID-19. Em *SciELO Preprints*. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.2030>.
- Geleris, J., Sun, Y., Platt, J., Zucker, J., Baldwin, M., Hripcsak, G., & Schluger, NW (2020). Estudo observacional da hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382 (25), 2411-2418.
- Gomes, J. C., da Silva, J. C. A., & Batalha, S. S. A. (2021). Ocorrência de automedicação na pandemia da COVID-19: uma revisão integrativa da literatura. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 10 (16), e308101624049-e308101624049.
- Grendene, C. S., Gulo, R. B., Betiol, R. S. M., & Puglisi, M. A. (2021). Coronavírus (covid-19): história, conhecimento atual e sequelas de longo prazo. *Revista Corpus Hippocraticum*, 1(1).
- Guimarães, T. A. M., Rocha, G., Chateaubriand, G. T., Lacerda, J. S. G., Ferreira, P. C., Leite, P. P. S., & Pitangui Filho, S. W. (2021). Tratamento Farmacológico da COVID-19 à Luz das Evidências: Os Principais Fármacos, suas Indicações e seu Manejo Terapêutico, uma Revisão Integrativa. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 7(5), 480-497.
- Hanlon, P., Chadwick, F., Shah, A., Wood, R., Minton, J., McCartney, G., & McAllister, DA (2020). COVID-19 – explorando as implicações do tipo de condição de longo prazo e a extensão da multimorbidade nos anos de vida perdidos: um estudo de modelagem. *Bem-vindo Pesquisa Aberta*, 5.
- Hermes, F. S., Alexandre, J. C. M., Lucena, J. M. B., de Sousa, T. P., Cardoza, Y. A. F., & Guimarães, M. C. M. (2021). Análise de tratamentos profilático para a COVID-19: uma revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(5), e7167-e7167.
- Hinks, T. S., Cureton, L., Knight, R., Wang, A., Cane, J. L., Barber, V. S., & Richards, D. (2021). Azitromicina versus tratamento padrão em pacientes com COVID-19 leve a moderado (ATOMIC2): um estudo aberto e randomizado. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9 (10), 1130-1140.
- Koche, J. C. (2016). *Fundamentos de metodologia científica*. Editora Vozes.
- Lim, S. C. L., Hor, C. P., Tay, K. H., Jelani, A. M., Tan, W. H., Ker, H. B., & Ravi, T. (2022). Eficácia do tratamento com ivermectina na progressão da doença em adultos com COVID-19 leve a moderado e comorbidades: o ensaio clínico randomizado I-TECH. *JAMA Internal Medicine*, 182 (4), 426-435.
- Lopes, M. H., Botton, M. R., Mancuso, A. C. B., Borges, P., Freitas, M. V. D., & Matte, U. D. S. (2021). Correlação entre vendas de medicamentos do kit covid e reações adversas a medicamentos notificadas pela anvisa. *Clinical and biomedical research. Porto Alegre*.
- Magagnoli, J., Narendran, S., Pereira, F., Cummings, T. H., Hardin, J. W., Sutton, S. S., & Ambati, J. (2020). Resultados do uso de hidroxicloroquina em veteranos dos Estados Unidos hospitalizados com Covid-19. *Med*, 1 (1), 114-127.
- Mata, M. L., Grigoletto, M. C., & Lousada, M. (2020). Dimensões da competência em informação: reflexões frente aos movimentos de infodemia e desinformação na pandemia da Covid-19. *Liinc em Revista*, 16(2), e5340-e5340.
- Matthay, M. A., Zemans, R. L., Zimmerman, G. A., Arabi, Y. M., Beitler, J. R., Mercat, A., & Calfee, C. S. (2019). Acute respiratory distress syndrome. *Nature reviews Disease primers*, 5(1), 1-22.
- Melo, J. R. R., Duarte, E. C., Moraes, M. V. D., Fleck, K., & Arrais, P. S. D. (2021). Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19. *Cadernos de Saúde Pública*, 37.
- Mendes, E. N., Fiquene, J. C., Bessani, L., dos Santos Silva, F. C. M., Máximo, N. F., & Alvarez, L. S. (2020). Hábitos de vida e consumo de alimentos pós pandemia de COVID-19 em São Luís, Maranhão, Brasil. *Saúde Coletiva (Barueri)*, 10(58), 3849-3862.
- Molento, M. B. (2020). COVID-19 e a corrida pela automedicação e autodosagem com ivermectina: uma palavra de cautela. *Uma Saúde*. 2020; 10: 100148.
- Nogueira, T. L., da Silva, S. D. A., da Silva, L. H., Leite, M. V. S., da Rocha, J. F. A., & Andreza, R. S. (2021). Pós covid-19: as sequelas deixadas pelo Sars-Cov-2 e o impacto na vida das pessoas acometidas. *Archives of Health*, 2(3), 457-471.
- Orellana, J. D. Y., Marrero, L., & Horta, B. L. (2021). Letalidade hospitalar por COVID-19 em quatro capitais brasileiras e sua possível relação temporal com a variante Gama, 2020-2021. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 30.
- Pontes, J. L., de Andrade Cardoso, A. C., Santos, D. C., Oliveira, P. R., Lemos, A. R. P., de Oliveira Neto, A. V., & Neto, G. C. C. (2021). Oferta assistencial de leitos de referência à covid-19 nas regiões de saúde de Pernambuco. *Revista de Administração em Saúde*, 21(83).
- Prudêncio, J. V. L., & Marques, J. H. M. (2021). Riscos da automedicação durante a covid-19. *Revista Científica*, 1(1).
- Radke, J. B., Kingery, J. M., Maakestad, J., & Krasowski, M. D. (2019). Armadilhas diagnósticas e interferência em testes laboratoriais após intoxicação por hidroxicloroquina: relato de caso. *Toxicology Reports*, 6, 1040-1046.
- Rang, R., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2016). *Rang & dale farmacologia*. Elsevier Brasil.
- Rebêlo, V. C. N., Lemos, M. P. R., da Silva, E. K. R., de Andrade Mesquita, L. S., Cabral, P. U. L., de Carvalho, A. F. M., & Arisawa, E. A. L. S. (2022). Síndrome pós Covid-19: estudo de caso. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 11 (2), e43811225969-e43811225969.
- Rosenberg, E. S., Dufort, E. M., Udo, T., Wilberschied, L. A., Kumar, J., Tesoriero, J., & Zucker, H. A. (2020). Associação do tratamento com hidroxicloroquina ou azitromicina com mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19 no estado de Nova York. *Jama*, 323 (24), 2493-2502.

Sabaini, E. D. B., Leite, N. S. L. S., Favero Filho, L. A., & Gonçalves, P. R. (2022). Potencial toxicológico e uso indiscriminado de antiparasitários em tempos de pandemia do SARS-CoV-2: Uma revisão narrativa: Toxicological potencial and indiscriminate use of antiparasitics at SARS-CoV-2 pandemic times: A narrative review. *Health and Biosciences*, 3(2), 18-41.

Santos-Pinto, C. D. B., Miranda, E. S., & Osorio-de-Castro, C. G. S. (2021). O “kit-covid” e o Programa Farmácia Popular do Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 37.

Vallejos, J., Zoni, R., Bangher, M., Villamandos, S., Bobadilla, A., Plano, F., & Aguirre, M. G. (2021). Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC infectious diseases*, 21(1), 1-11.

Ventura, D. D. F. L., & Reis, R. (2021). A linha do tempo da estratégia federal de disseminação da covid-19. *Direitos na pandemia: mapeamento e análise das normas jurídicas de resposta à Covid-19 no Brasil*, (10), 6-31.

Wilson, K. C., Chotirmall, S. H, Bai, C., & Rello, J. (2020). COVID-19: orientação provisória sobre gestão pendente de evidências empíricas. *De uma força-tarefa internacional liderada pela sociedade torácica americana*, 12.