

**UNIVERSIDADE CESUMAR - UNICESUMAR**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**“KIT COVID” E SUAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

**BRUNA DA SILVA TEIXEIRA**  
**SÍNDEL DE OLIVEIRA MORAIS**

MARINGÁ – PR

2022

Bruna da Silva Teixeira  
Síndel de Oliveira Morais

**“KIT COVID” E SUAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Medicina, sob a orientação do Prof. Dr<sup>a</sup> Mariana Machado Lima.

MARINGÁ – PR  
2022

**FOLHA DE APROVAÇÃO**

**BRUNA DA SILVA TEIXEIRA  
SÍNDEL DE OLIVEIRA MORAIS**

**“KIT COVID” E SUAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: UMA REVISÃO  
SISTEMÁTICA**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em Medicina, sob a orientação do Prof. Dr<sup>a</sup> Mariana Machado Lima.

Aprovado em: 24 de 10 de 2022

**BANCA EXAMINADORA**

  
\_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Nancy Christiane Ferreira Silva

\_\_\_\_\_  
Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

\_\_\_\_\_  
Nome do professor - (Titulação, nome e Instituição)

# “KIT COVID” E SUAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Bruna da Silva Teixeira  
Síndel de Oliveira Morais

## RESUMO

**Introdução:** Com o surgimento da Covid-19 e a rápida evolução da pandemia, a falta de medicamentos comprovadamente eficazes trouxeram a necessidade de adotar tratamentos off label, com o intuito de reduzir os sintomas dos pacientes, o tempo de evolução da doença e o índice de mortalidade. A hidroxicloroquina (HCQ), a cloroquina (CQ), a azitromicina (AZT) e a ivermectina (IVT) foram os medicamentos mais utilizados no Brasil e ficaram conhecidos popularmente como “Kit Covid”. **Objetivos:** Esse estudo foi realizado entre Junho de 2021 e Outubro de 2022 e teve como objetivo avaliar a eficácia do HCQ, da CQ, da AZT e da IVT, isolados ou em associação, no tratamento de pacientes com COVID-19, além de verificar possíveis efeitos adversos, por meio de uma revisão sistemática baseada em estudos realizados em pacientes com Covid-19 que utilizaram esses medicamentos como tratamento. **Metodologia:** Essa revisão utilizou o modelo metodológico de Cochrane Handbook. A metodologia dos artigos científicos que foram utilizados para extração de dados, foi avaliada quanto à qualidade pela qualificação de Heyland (EQM), considerando o EQM 8 de alta qualidade. Os bancos de dados utilizados foram Pubmed, MEDLINE e Portal Capes. **Resultado:** Verificou-se que não há benefícios no uso (em doses seguras) de HCQ/CQ, AZT e IVT isolados ou associados, em relação à evolução da doença, redução dos sintomas e mortalidade. Apesar da necessidade inicial de testar terapêuticas experimentais, atualmente o “Kit Covid” não demonstra ser mais eficaz que os cuidados usuais sintomáticos.

**Palavras-chave:** COVID-19; terapêutica; eficácia; efeitos adversos.

## **“COVID KIT” AND ITS CLINICAL MANIFESTATIONS: A SYSTEMATIC REVIEW TÍTULO DO ARTIGO**

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Given the emergence of Covid-19 and the fast pandemic evolution, the lack of demonstrably effective drugs brought the need to adopt off-label treatments in order to reduce patient symptoms, disease progression time, and mortality rate. Hydroxychloroquine (HCQ), chloroquine (CQ), azithromycin (AZT), and ivermectin (IVT) have been the most widely used drugs in Brazil and have become popularly known as the "Covid Kit". **Objectives:** This study was conducted between June 2021 and October 2022 and aimed to evaluate the efficacy of HCQ, CQ, AZT, and IVT, alone or in combination, in the treatment of patients with Covid-19, as well as to verify possible adverse effects, through a systematic review based on studies conducted in patients with Covid-19 who used these drugs as treatment. **Methodology:** This review used the Cochrane Handbook methodological model. The methodology of the scientific articles that were used for data extraction was evaluated for quality by Heyland's qualification (EQM), considering the EQM 8 of high quality. The databases used were Pubmed, MEDLINE and Portal Capes. **Results:** It was found that there is no benefit in the use (in safe doses) of HCQ/CQ, AZT and IVT alone or associated, regarding disease progression, symptom reduction and mortality. Despite the initial need to test experimental therapies, currently the "Covid Kit" is not shown to be more effective than the usual symptomatic care.

**Keywords:** COVID-19; therapeutics; efficacy; adverse effects.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estrutura química da cloroquina .....	8
Figura 2: Estrutura química da hidroxicloroquina.....	8
Figura 3: Estrutura química da azitromicina .....	10
Figura 4: Estrutura química da ivermectina .....	11
Figura 5: Diagrama de Venn com os 40 artigos selecionados e o tipo de terapia empregada (isolada ou combinada).....	14
Fluxograma 1: Quantidade de artigos selecionados, excluídos e incluídos. Critérios de exclusão e inclusão.....	13
Gráfico 1: Resultados azitromicina.....	15
Gráfico 2: Resultados cloroquina / hidroxicloroquina .....	15
Gráfico 3: resultados ivermectina.....	16
Quadro 1: Características dos artigos científicos enquadrados na pesquisa .....	17

## LISTA DE ABREVIATURAS

AZT: azitromicina

CQ: cloroquina

HCQ: hidroxicloroquina

IVT: ivermectina

OMS: Organização Mundial da Saúde

SARS-CoV-2: vírus da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2

SNC: Sistema Nervoso Central

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

M: meses;

D: dias;

R+: retrospectivo

P: pacientes;

PSAR: profissionais da saúde de alto risco.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>7</b>
1.1 CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA .....	8
1.2 AZITROMICINA.....	9
1.3 IVERMECTINA.....	10
<b>2 METODOLOGIA.....</b>	<b>12</b>
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>12</b>
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>22</b>
4.1 TERAPIA ISOLADA.....	22
4.1.1 AZT .....	22
4.1.2 CQ e HCQ.....	23
4.1.3 IVT .....	25
4.2 TERAPIA COMBINADA .....	26
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>30</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>31</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Em 30 de Dezembro de 2019, na China, foram notificados os primeiros casos de uma pneumonia atípica com etiologia não identificada. Após 8 dias, o vírus da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), um novo betacoronavírus, foi reconhecido e a doença recebeu o nome de COVID-19 (CEVIK; BAMFORD; HO, 2020). A OMS declarou, em 11 de março de 2020, a COVID-19 como uma pandemia (LIU; KUO; SHIH, 2020).

Os Coronavírus (CoVs) da família Coronaviridae, são vírus de RNA de fita simples de sentido positivo com envelope, altamente patogênicos. As vias de entrada dos SARS-CoV no organismo humano são: trato respiratório, vias aéreas e células epiteliais alveolares, células endoteliais vasculares e macrófagos alveolares. Apesar do SARS-CoV-2 possuir semelhanças com o SARS-CoV em sua estrutura genômica, no tropismo de tecidos e na patogênese viral, o novo beta coronavírus aparentemente é mais transmissível e produz respostas imunológicas heterogêneas, sendo ainda pouco compreendidas (HARRISON; LIN; WANG, 2020).

Os sintomas iniciais mais comuns da doença são: febre, tosse seca, mialgia, fadiga, dispneia e anorexia, podendo cursar ainda com diarreia e náusea. Nos resultados da tomografia computadorizada de pacientes hospitalizados, é tipicamente encontrado uma distribuição bilateral de sombras irregulares e opacidade de vidro fosco, que geralmente se relaciona com as principais complicações do COVID-19: a síndrome de angústia respiratória, a arritmia e o choque (WANG et al., 2020). Além da evolução usual da doença, estudos apontam que há diversas complicações que se manifestam a longo prazo, como a miocardite (HARRISON; LIN; WANG, 2020).

O perfil dos pacientes críticos, com mais internação em UTI, era principalmente de idosos com outras doenças de base (como Diabetes e obesidade) (WANG et al., 2020), entretanto, com a progressão da pandemia evidenciou-se que não somente a população senil encontrava-se em risco, mas também crianças, jovens e adultos (HARRISON; LIN; WANG, 2020).

Com o surgimento da COVID-19 uso off label de medicamentos tornou-se opção, já que não existiam terapias medicamentosas elucidadas e específicas para a doença. O uso de um medicamento na terapêutica com finalidade diferente da qual foi produzido é uma prática comum na medicina, principalmente na pediatria, especialidade que inclui poucos estudos farmacológicos específicos para cada faixa etária (GUIMARAES; SOUSA; PINTO, 2021).

Baseado na implementação de terapia medicamentosa off label em outros países, no Brasil, a Cloroquina (CQ), a Hidroxicloroquina (HCQ), a Azitromicina (AZT) e a Ivermectina (IVM) foram amplamente utilizados na terapia da COVID-19 e receberam o nome popular de “Kit Covid”.

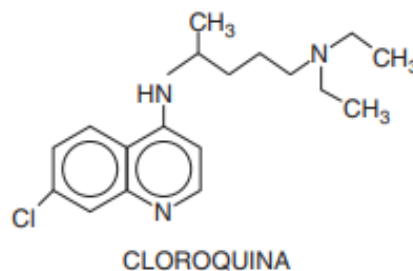


## 1.1 Cloroquina e Hidroxicloroquina

Em 1935, a CQ começou a ser utilizada no tratamento da malária (GOLAN et al., 2014). Ela possui eficácia contra as formas eritrocíticas dos *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi* e cepas de *P. falciparum* sensíveis à CQ. Além disso, a CQ e a HCQ são utilizados para o tratamento de amebíase hepática e, são fármacos secundários para a artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, lúpus discoide, sarcoidose, porfiria cutânea tardia e erupção polimórfica grave desencadeada pela luz (BRUNTON et al., 2012).

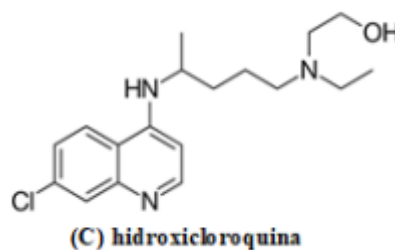
A CQ (Figura 1), um derivado da 4-aminoquinolina, constitui-se de uma base fraca que se espalha livremente através da membrana do vacúolo alimentar do parasito (GOLAN et al., 2014). As formas d-, l- e dl- da CQ apresentam potências iguais, porém o d-isômero apresenta menor toxicidade que o l-isômero em mamíferos. A HCQ (Figura 2), na qual um dos substituintes N-etil da CQ é  $\beta$ -hidroxilado, é essencialmente equivalente à cloroquina em sua ação contra a malária por *P. falciparum* (BRUNTON et al., 2012).

**Figura 1:** Estrutura química da cloroquina



Fonte: BRUNTON et al., 2012

**Figura 2:** Estrutura química da hidroxicloroquina



Fonte: ROLIM *et al.*, 2021

Estes fármacos são amplamente distribuídos e absorvidos por diversos tecidos (tecido hepático, pulmonar, renal, tecidos contendo melanina, e tecido nervoso). Por conta disso, é

necessária uma dose de ataque para que sejam obtidas concentrações plasmáticas eficazes (BRUNTON et al., 2012).

A HCQ é escolhida para o tratamento de formas brandas de artrite reumatoide e lúpus eritematoso porque, quando são necessárias altas doses, pode causar menos toxicidade ocular, quando comparado à CQ. Quando administrado por via oral, a concentração necessária de CQ para alcalinizar lisossomos de células humanas é muito maior, conferindo a segurança deste medicamento, quando comparado a outras vias de administração (BRUNTON et al., 2012).

Por outro lado, a CQ, quando administrada em doses maiores do que a dose terapêutica, apresenta toxicidade relacionada principalmente com o sistema cardiovascular e ao sistema nervoso central (SNC), incluindo: vasodilatação, hipotensão, supressão da função miocárdica, arritmias cardíacas e risco de parada cardíaca. Confusão, convulsões e coma podem ser consequências de overdose (a partir de 30mg/kg ingerido em uma única dose) (BRUNTON et al., 2012; GOLAN et al., 2014).

Por ter um baixo custo e estar disponível para a compra, a cloroquina é utilizada no mundo inteiro para o suicídio, reflexo da sua elevada toxicidade quando mal administrada. A ingestão acidental por crianças também pode ser fatal. (BRUNTON et al., 2012; GOLAN et al., 2014).

Em relação aos cuidados na terapia medicamentosa, a HCQ e a CQ devem ser usadas com cautela na presença de insuficiência hepática avançada ou de distúrbios gastrointestinais, neurológicos ou sanguíneos graves. Quando há complicações da função renal, a dose deve ser ajustada para evitar concentrações plasmáticas elevadas. A CQ pode causar reações graves em pacientes com psoríase ou outra condição esfoliante da pele. Além disso, ela diminui a eficácia da vacina contra a febre amarela, quando administrada simultaneamente (BRUNTON et al., 2012).

A CQ apresenta interação medicamentosa quando ministrada em conjunto com amiodarona ou halofantrina, a CQ interage se opondo à ação de anticonvulsivantes, aumentando o risco de arritmias ventriculares. Ao elevar os níveis plasmáticos de digoxina e ciclosporina, a CQ pode aumentar o risco de toxicidade por esses agentes (BRUNTON et al., 2012).

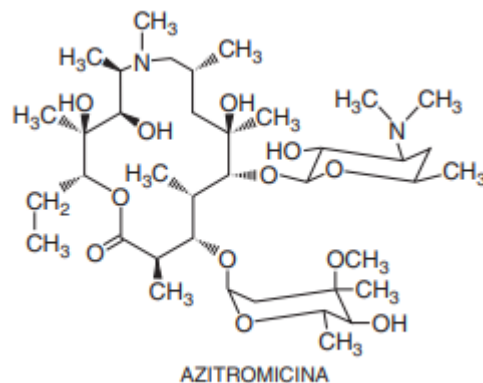
## **1.2 Azitromicina**

Antibiótico utilizado comumente em terapia ambulatorial para o tratamento de infecções do trato respiratório pela sua alta efetividade contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e patógenos atípicos. Utilizado ainda no tratamento de pneumonia, faringite, infecções cutâneas, exacerbações agudas da bronquite crônicas, para tratamento de doenças sexualmente

transmissíveis, principalmente durante a gravidez, uretrite não gonocócica não complicada e cancroide, otite média aguda, faringite estreptocócica aguda e sinusite bacteriana aguda (BRUNTON et al., 2012).

O derivado sintético da eritromicina, a AZT, é um antibiótico macrolídeo que contém um anel de lactona de 15 membros, no qual é fixado um ou mais desoxiaçúcares (Figura 3) (BRUNTON et al., 2012).

**Figura 3:** Estrutura química da azitromicina



Fonte: BRUNTON et al., 2012

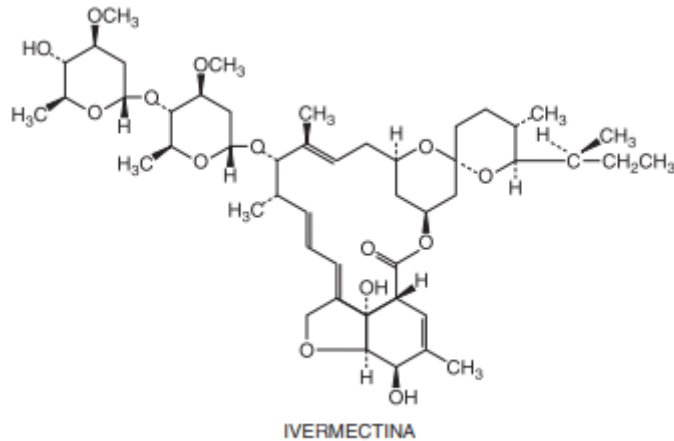
Após a administração oral este medicamento é rapidamente absorvido e distribuído por todo o organismo, com exceção do cérebro e do líquido cefalorraquidiano. Assim, a concentração sérica desse medicamento se mantém abaixo da concentração tecidual e das secreções, pois suas propriedades farmacocinéticas apresentam extensa distribuição tecidual e concentrações elevadas do fármaco no interior das células. A principal via de eliminação desse antibiótico é pela excreção biliar, há ainda pouco metabolismo hepático em metabólitos inativos e 12% é excretado em sua forma inalterada na urina (BRUNTON et al., 2012).

O principal efeito adverso da AZT é a hepatotoxicidade grave induzida pela telitromicina, tais casos geralmente apresentam um curto período de latência entre o uso do fármaco e a hepatotoxicidade, com a possibilidade de evolução para a morte ou transplante hepático. Deve-se evitar a associação da AZT com os fármacos que comprovadamente interagem com a eritromicina como: Ciprofloxacino, Clopidogrel, Fluconazol, nifedipino, carbamazepina, digoxina, ergotamina, sinvastatina e loratadina, uma vez que pode potencializar ou diminuir os efeitos de tais medicamentos (BRUNTON et al., 2012).

### 1.3 Ivermectina

A IVT (22,23- diidroavermectina B1a) é um análogo semissintético da avermectina B1a (abamectina) - utilizada como inseticida para controle das plantações. A IVT é um pó branco, inodoro, com alta lipossolubilidade e baixa hidrossolubilidade (Figura 4) (BRUNTON et al., 2012).

**Figura 4:** Estrutura química da ivermectina



Fonte: BRUNTON et al., 2012

A IVT é um fármaco utilizado para controlar e tratar grande variedade de infecções causadas por nematódeos parasitários, como por exemplo: no tratamento da oncocercose, filariose linfática; estrogiloidíase; ascaridíase; enterobíase. A IVT é a primeira opção de tratamento para larva migrans cutânea causada pelos ancilóstomos de cães ou gatos, além de ser eficiente como tratamento da escabiose (BRUNTON et al., 2012).

Possivelmente o mecanismo mais provável desse medicamento é através da ligação nos canais de cloreto presentes nas células nervosas ou musculares dos nematódeos, causando hiperpolarização em consequência do aumento da concentração intracelular do cloreto. Isso induz a paralisia do parasito, o imobilizando (BRUNTON et al., 2012).

Este fármaco apresenta baixa afinidade pelos receptores presentes no SNC, o que explica a pouca quantidade de efeitos colaterais neurológicos centrais (BRUNTON et al., 2012).

A OMS não recomenda o uso da IVT por gestantes, mulheres que estão amamentando na primeira semana após o parto, crianças com menos de 90 cm de estatura (aproximadamente 15 kg de peso corporal) e pacientes em estado grave (OMS, 2006). Esse fármaco está contraindicado aos pacientes com anormalidades da barreira hematencefálica (BRUNTON et al., 2012).

Diante do amplo uso desses medicamentos no Brasil como terapia da Covid-19, tanto em doentes graves quanto em caráter profilático, e dos potenciais riscos que o uso desses medicamentos fora de suas indicações específicas apresentam, esse trabalho teve como objetivo

levantar as possíveis consequências, benéficas ou não, do emprego do “Kit Covid” em pacientes diagnosticados com Covid-19. Ademais, divulgar os resultados levantados como forma de auxiliar a prescrição medicamentosa racional pelos profissionais habilitados da área da saúde.

## **2 METODOLOGIA**

O delineamento da pesquisa seguiu o modelo Cochrane Handbook para revisões sistemáticas como modelo metodológico (HIGGINS; GREEN, 2011). Os resultados foram expressos de acordo com os principais itens para apresentar revisões sistemáticas (PRISMA) (MOHER et al., 2015). As pesquisas têm como fonte os bancos de dados Pubmed, MEDLINE e Portal Capes, onde serão identificados os artigos clínicos a partir dos termos de pesquisa tratamento precoce na Covid19, AZT, CQ/HCQ, IVM, SARS-COV-2. A metodologia dos artigos científicos foi avaliada quanto à qualidade, para a extração dos dados, por meio da qualificação de Heyland (EQM) (HEYLAND et al., 2014), considerando o EQM 8 de alta qualidade. As características dos artigos científicos enquadrados na pesquisa foram extraídas por dois revisores independentes utilizando para tanto formulário padronizado, incluindo as informações sobre a autoria; ano de publicação; desenho do estudo (cruzado ou paralelo); esquema terapêutico; tempo de duração; agentes terapêuticos; estudo duplo-cego, simples-cego ou aberto; tamanho da amostra; impactos na saúde; características relativas aos participantes, órgão de fomento e local do estudo. Os artigos científicos foram avaliados subjetivamente para o risco de viés: presença de randomização (seleção do viés); como foi realizada a randomização (seleção de viés); estudo duplo-cego ou simples-cego; quantos participantes entraram e permaneceram no estudo (viés de atrito) e se os dados de eficácia e sobrevida foram devidamente relatados (viés de informação) (HIGGINS; GREEN, 2011).

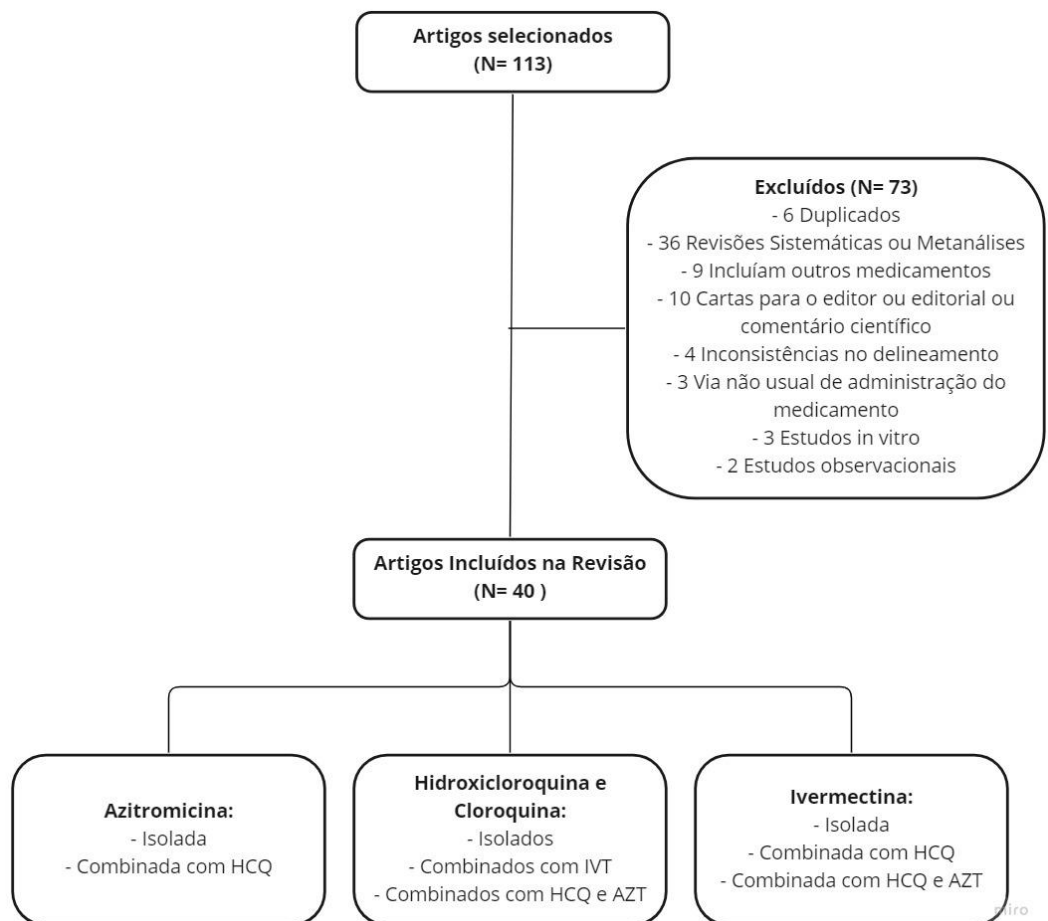
## **3 RESULTADOS**

Foram selecionados 28 artigos sobre AZT, 40 sobre CQ e HCQ e 45 sobre IVT, totalizando 113 artigos das bases de dados Pubmed, Medline e Portal Capes até Agosto de 2022. A busca foi realizada em inglês e português, utilizando as seguintes palavras-chave: azitromicina + COVID-19; cloroquina + COVID-19; hidroxicloroquina + COVID-19, ivermectina + COVID-19, efeitos adversos, profilaxia, tratamento.

Desta amostra, foram excluídos 73, sendo que não se enquadram na pesquisa pelos fatores: 36 revisões sistemáticas ou meta análises; 10 cartas para o editor ou editorial; 9 incluíam outros medicamentos no tratamento; 6 duplicatas; 4 com inconsistências no delineamento; 3 utilizavam uma via não usual de administração do medicamento; 3 estudos in vitro e 2 estudos observacionais.

Portanto, a revisão sistemática contou com 40 artigos. Todos os ensaios clínicos mantiveram os mesmos critérios de inclusão e exclusão para o delineamento da pesquisa (Fluxograma 1). Foram considerados os ensaios clínicos randomizados, ensaios naturais, estudos de coorte retrospectivos comparativos, estudos piloto, prova de conceito e análises retrospectivas.

**Fluxograma 1:** Quantidade de artigos selecionados, excluídos e incluídos. Critérios de exclusão e inclusão



Fonte: autoria própria

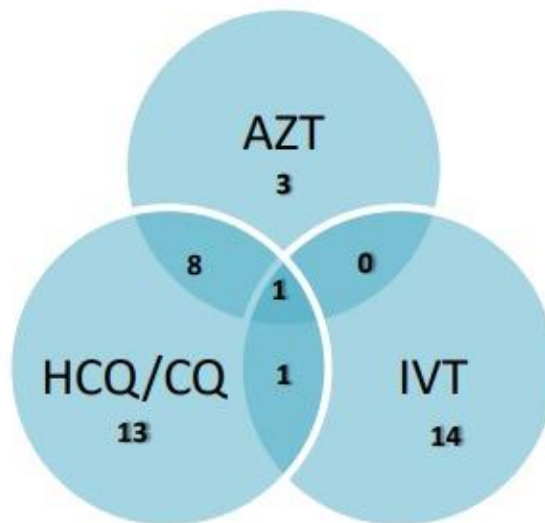
Com desenhos de estudo paralelo, cruzado, aberto, em fase II, IIb ou III, duplo e simples-cego, controlados por placebo ou sem grupo de comparação, multicêntrico, de plataforma

adaptativa ou em cluster. Além disso, o tempo de acompanhamento do estudo variou de 5 dias a 10 meses e 9 dias, sendo 37 prospectivos e 3 retrospectivos. O tamanho da amostra variou de 26 a 7763 pacientes, sendo um deles realizado com 1483 profissionais da saúde de alto risco.

Os locais de estudos variaram: 7 estudos foram realizados no Brasil; 6 nos EUA (sendo 3 nos EUA e Canadá); 3 no Reino Unido, 3 na França, 3 na Espanha, 2 na Dinamarca, 2 no Egito, 2 na Índia, 2 na Argentina e 1 na China, Iraque, Nigéria, Líbano, Itália, Malásia, Turquia, Irã, Bangladesh e Colômbia.

Os artigos incluídos na pesquisa consideraram a terapia isolada ou combinada de AZT, CQ/HCQ e IVT. Desse modo, 3 utilizaram a terapia isolada com AZT, 8 combinavam AZT com CQ/HCQ, 1 combinou AZT + CQ/HCQ + IVT; 13 mantiveram terapia isolada com CQ/HCQ e 1 combinou CQ/HCQ com IVT, por fim, 14 artigos demonstraram o uso isolado da IVT (Figura 5).

**Figura 5:** Diagrama de Venn com os 40 artigos selecionados e o tipo de terapia empregada (isolada ou combinada)



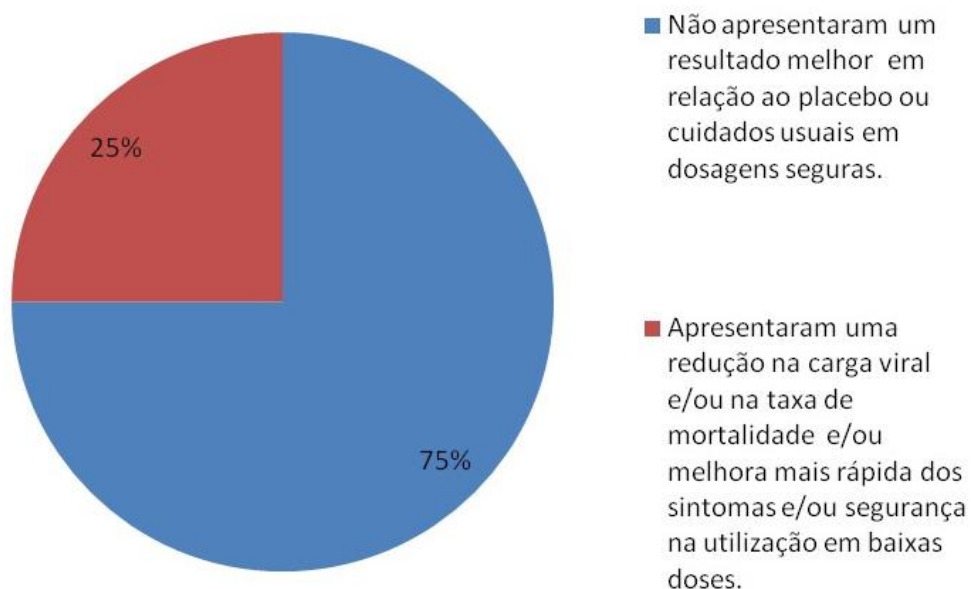
Fonte: autoria própria

Dos 12 artigos que incluíam AZT como tratamento, 5 (42%) apresentaram uma redução na carga viral e/ou melhora mais rápida dos sintomas e/ou diminuição na taxa de mortalidade e em 7 (58%) não houve resultado melhor em relação ao placebo ou cuidados usuais (Gráfico 1).

**Gráfico 1: Resultados azitromicina**

Fonte: autoria própria

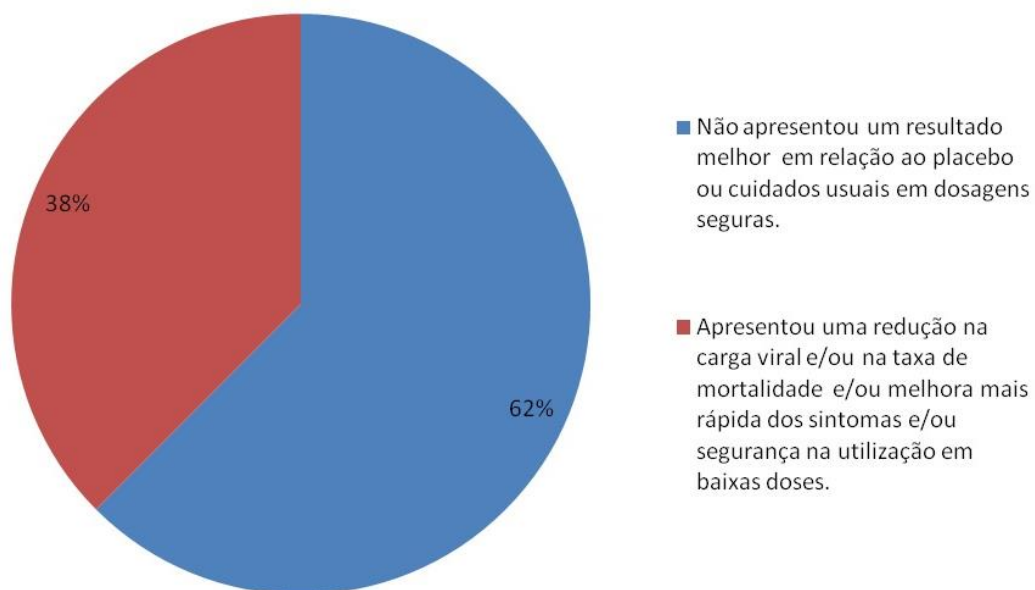
Já nos 24 artigos que abordavam a terapia com CQ/HCQ, apenas 6 (25%) demonstraram redução na carga viral e/ou taxa de mortalidade e/ou melhora mais rápida do sintomas, enquanto que para 18 (75%) dos resultados em relação ao placebo ou cuidados usuais não se obteve melhora (Gráfico 2).

**Gráfico 2: Resultados cloroquina / hidroxicloroquina**

Fonte: autoria própria

Em relação à administração de IVT, 16 artigos foram analisados e 6 (38%) apresentaram resultados positivos na redução da carga viral e/ou taxa de mortalidade e/ou melhora mais rápida dos sintomas, e 10 (62%) não trouxeram benefícios em relação ao placebo ou cuidados usuais em dosagens seguras (Gráfico 3).



**Gráfico 3:** Resultados ivermectina

Fonte: autoria própria

As características dos artigos científicos enquadrados na pesquisa estão resumidas no quadro abaixo (Quadro 1):

**Quadro 1:** Considere: M = meses; D = dias; R+ = retrospectivo; P = pacientes; PSAR = profissionais da saúde de alto risco.

<b>Quadro 1. Características dos artigos científicos enquadrados na pesquisa</b>						
<b>Autor, Ano</b>	<b>Desenho e tipo do estudo / ensaio clínico</b>	<b>Tempo de estudo</b>	<b>Agentes terapêuticos</b>	<b>Amostragem inicial</b>	<b>Local do estudo</b>	<b>Resultados</b>
Oldenburg et al. (2021)	Randomizado, paralelo	10M9D	AZT	604 P	Estados Unidos	Os pacientes que receberam tratamento com AZT não apresentaram um resultado melhor no alívio dos sintomas em 14 dias do que os que receberam placebo.
Butler et al. (2021)	Randomizado, controlado, aberto	6M	AZT	2265 P	Reino Unido	Não havia evidência de qualquer diferença na melhora entre os dois grupos de estudos (com e sem uso de AZT / cuidados usuais)
Furtado et al. (2020)	Randomizado e aberto	1M21D	AZT + HCQ	447 P	57 centros do Brasil	Em pacientes com COVID-19 grave, adicionar AZT ao tratamento padrão (que inclui HCQ) não melhorou os resultados clínicos.
Abbas et al. (2020)	Natural, quase-experimental, sem grupo de comparação	2M24D	AZT + HCQ	161 P	Bagdá, Iraque	HCQ e AZT são úteis no tratamento da maioria dos pacientes e reduziram seus sinais e sintomas. Causam alguns efeitos colaterais controláveis, principalmente relacionados ao ritmo cardíaco.
Arshad et al. (2020)	Estudo de coorte retrospectivo, comparativo	1M22D	HCQ, HCQ + AZT, AZT	2541 P	Sudeste de Michigan	O tratamento com HCQ isoladamente e em combinação com AZT foi associado à redução da mortalidade no COVID-19
Gautret et al. (2020)	Não randomizado e aberto	14D	HCQ + AZT	36 P	Marselha, França	O tratamento com HCQ está significativamente associado à redução/desaparecimento da carga viral e seu efeito é reforçado pela AZT
Abaleke et al. (2021)	Randomizado, controlado, aberto e de plataforma adaptativa	7M20D	AZT	7763 P	176 hospitais Reino Unido	A AZT não melhorou a sobrevida ou outros desfechos clínicos pré-especificados. Seu uso em pacientes internados deve ser restrito a pacientes nos quais há uma clara indicação antimicrobiana.

Lagier et al. (2020)	Análise retrospectiva	1M24D R+	AZT e HCQ	3737 P	Marselha, França	O tratamento precoce, com pelo menos 3 dias de HCQ-AZ levam a um resultado clínico significativamente melhor e uma redução da carga viral mais rápida do que outros tratamentos
Borba et al. (2020)	Paralelo, duplo-cego, randomizado, fase IIb	13D	CQ	81 P	Manaus, Brasil	A dosagem mais alta de CQ não deve ser recomendada para pacientes críticos devido ao seu potencial risco de segurança, principalmente quando tomados com AZT e oseltamivir.
Réa-Neto et al. (2021)	Randomizado, aberto, controlado, fase III.	3M21D	CQ ou HCQ	142 P	6 hospitais Curitiba, Brasil	Para o COVID-19 grave, o uso de CQ/HCQ mais tratamento padrão resultou em piora significativa do estado clínico, aumento do risco de disfunção renal e aumento da necessidade de ventilação mecânica invasiva
Dubée et al. (2021)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	1M19D	HCQ	250 P	48 hospitais da França	Não alcançou poder suficiente para fazer uma declaração sobre a eficácia da HCQ em pacientes leves a moderados. Nenhum efeito da HCQ foi observado na evolução clínica ou na eliminação viral.
Grau-Pujol et al. (2021)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	3M	HCQ	269 PSAR	3 hospitais de Barcelona	Embora a eficácia da pré-exposição com HCQ na prevenção da COVID-19 não possa ser avaliada, nosso estudo mostrou que HCQ em baixas doses é segura.
Sivapalan et al. (2021)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	8M15D	AZT e HCQ	117 P	6 hospitais da Dinamarca	A combinação de AZT e HCQ não melhorou a sobrevida ou o tempo de internação em pacientes com COVID-19.
Rodrigues et al. (2021)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	1M1D	AZT e HCQ	84 P	Hospital Santa Paula, Brasil	Não houve benefício em desfechos primários e secundários no tratamento utilizando HCQ/AZT ou placebo em pacientes com COVID-19 inicial e leve.
Rajasingham et al. (2020)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	3M7D	HCQ	1483 PSAR	Estados Unidos e Canadá	A profilaxia pré-exposição com HCQ uma ou duas vezes por semana não reduziu a doença confirmada COVID-19 ou compatível com COVID-19 entre os profissionais de saúde.
Abd-El salam et	Randomizado e controlado	4M	HCQ	194 P	3 hospitais do Egito	Adicionar HCQ ao tratamento padrão não adicionou benefícios significativos, não diminuiu a necessidade de ventilação e não

al. (2020)						reduziu as taxas de mortalidade em pacientes com COVID-19.
Mitjà et al. (2021)	Randomizado em cluster, aberto	1M11D	HCQ	754 P	Catalunha, Espanha	A terapia pós-exposição com HCQ não preveniu SARS-CoV-2 na infecção ou Covid-19 sintomática em pessoas saudáveis expostas a um paciente com PCR positivo.
Self et al. (2020)	Simples-cego, randomizado, controlado por placebo	2M17D	HCQ	479 P	34 hospitais nos EUA	Entre adultos hospitalizados com doença respiratória por COVID-19, o tratamento com HCQ, em comparação com placebo, não melhorou significativamente o estado clínico no dia 14
Skipper et al. (2020)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	1M28D	HCQ	491 P	EUA e Canadá	A HCQ não reduziu substancialmente a gravidade dos sintomas em pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve e precoce
Boulware et al. (2020)	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	2M	HCQ	821 P	EUA e Canadá	Após exposição de alto risco ou risco moderado, a HCQ não preveniu doença compatível com COVID-19 ou infecção confirmada quando usada como profilaxia pós-exposição dentro de 4 dias após a exposição
Cavalcanti et al. (2020)	Controlado, randomizado, aberto, de três grupos	2M4D	AZT e HCQ	667 P	55 hospitais no Brasil	Entre os pacientes hospitalizados com Covid-19 leve a moderado, o uso de HCQ, isoladamente ou com AZT, não melhorou o estado clínico em 15 dias em comparação com o tratamento padrão.
Horby et al. (2020)	Estudo de plataforma aberto, controlado e randomizado	2M11D	HCQ	4716 P	176 hospitais Reino Unido	Entre os pacientes internados com Covid-19, aqueles que receberam HCQ não tiveram menor incidência de óbito em 28 dias do que aqueles que receberam os cuidados habituais.
Chen et al. (2021)	Estudo de coorte retrospectivo	26D R+	HCQ e CQ	63 P	Wuhan, China	A administração de HCQ/CQ não está relacionada a menos casos de mortalidade na fase tardia da COVID-19.
Hernandez-Cardenas et al. (2021)	Duplo-cego, randomizado, controlado, paralelo, fase III	3M4D	HCQ	214P	Ixtapaluca e Oaxaca, México	Nenhum efeito benéfico ou dano significativo pôde ser demonstrado.

Krolewiecki et al. (2021)	Paralelo, randomizado, controlado, aberto, simples-cego	5D	IVT	45 P	Argentina	Atividade antiviral dependente da concentração de IVT em pacientes infectados com SARS-CoV-2
Camprubí et al. (2020)	Cruzado, Aberto	20D R+	IVT	26 P	HC, Barcelona	Não foram encontradas diferenças entre os grupos
Babalola et al. (2021)	Paralelo, randomizado, controlado, duplo-cego	7M	IVT	62 P	HU Lagos, Nigéria	Efeito estatisticamente significativo e dependente da dose para reduzir o tempo para a negatividade em pacientes positivos
Galan et al. (2021)	Estudo de fase II, duplo-cego, randomizado	2M15D	CQ HCQ IVT	168 P	Roraima	CQ, HCQ ou IVT demonstraram perfil de segurança favorável, mas não reduzem a necessidade de oxigênio suplementar, internação em UTI, ventilação invasiva ou óbito, em pacientes internados com a forma grave.
Samaha et al. (2021)	Randomizado, controlado	3M	IVT	100 P	Líbano	Parece trazer benefícios clínicos em tratamento de indivíduos assintomáticos positivos.
Buonfrate et al. (2022)	Randomizado, duplo-cego, fase II, determinação de dose, prova de conceito	9M25D	IVT	93 P	Itália	Não houve redução significativa na carga viral entre ivt e placebo. A IVT em altas doses foi segura, mas não mostrou eficácia na redução da carga viral
Lim et al. (2022)	Randomizado, aberto	4M24D	IVT	490 P	Malásia	O tratamento com IVT durante a doença inicial não impediu a progressão para doença grave.
Reis et al. (2022)	Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e de plataforma adaptativa	4M14D	IVT	3515 P	Brasil	Não resultou em menor incidência de internações médicas ou de observação prolongada no pronto-socorro entre pacientes ambulatoriais com diagnóstico precoce.
Okumuş et al. (2021)	Fase III, randomizado, controlado e simples-cego	5M	IVT HCQ AZT	66 P	Turquia	Aumento da recuperação clínica, melhora dos parâmetros laboratoriais prognósticos e diminuição das taxas de mortalidade mesmo quando utilizada em pacientes com COVID-19 grave.
Mohan et al. (2021)	Piloto, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, paralelo	2M1D	IVT	157 P	NCI, Nova Delhi	Em pacientes leves e moderados, uma única administração oral de IVT não aumentou significativamente a negatividade da RT-PCR ou o declínio da carga viral no dia 5 da inscrição em

						comparação com o placebo.
Shahbaznejad et al. (2021)	Duplo-cego, randomizado, controlado	2M8D	IVT	70 P	Mazandaran, Irã,	Uma dose única pode melhorar sintomas clínicos importantes em pacientes com COVID-19, como dispneia, tosse e linfopenia.
Ahmed et al. (2021)	Randomizado, duplo-cego e controlado	5D	IVT	72 P	Dhaka, Bangladesh	Mostrou-se seguro e eficaz no tratamento de pacientes adultos com COVID-19 leve. Ensaio maiores serão necessários para confirmar essas descobertas preliminares
Ravikirti et al. (2021)	Duplo-cego, randomizado e controlado	2M30D	IVT	115 P	Leste da Índia	A inclusão de IVT não pode ser recomendada com certeza, pois mostrou apenas um benefício marginal na alta hospitalar bem-sucedida, sem outros benefícios observados.
Abd-El salam et al. (2021)	Randomizado, aberto, controlado, paralelo.	1M	IVT	164 P	Egito	O uso de IVT não alcançou significância para os desfechos. No entanto, observou-se uma tendência para reduzir a permanência hospitalar
Vallejos et al. (2021)	Randomizado, duplo-cego e controlado	6M3D	IVT	501 P	Corrientes, Argentina	A IVT não teve efeito significativo na prevenção da hospitalização. Os que receberam IVT necessitaram de suporte ventilatório precocemente. Sem diferenças significativas em outros desfechos secundários.
López-Medina et al. (2021)	Duplo-cego, randomizado	5M6D	IVT	400 P	Cali, Colômbia	Entre adultos com COVID-19 leve, um curso de 5 dias de IVT, comparado ao placebo, não melhorou significativamente o tempo de resolução dos sintomas

Fonte: autoria própria

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 Terapia Isolada

#### 4.1.1 AZT

A AZT é o segundo tratamento mais prescrito para o COVID-19, de acordo com uma pesquisa com mais de 6.000 médicos em 30 países (Sermo, 2020). Três estudos avaliaram o uso isolado da AZT no tratamento do Covid-19 e ambos tiveram resultados semelhantes, visto que o medicamento não trouxe benefícios em relação aos cuidados usuais ou ao placebo.

Os objetivos dos ensaios clínicos variaram entre determinar se a AZT leva à ausência de sintomas (Oldenburg et al., 2021); avaliar a eficácia da AZT na suspeita de COVID-19 entre para pacientes com risco aumentado de complicações (Butler et al., 2021) e estimar a segurança e eficácia da AZT em pacientes com COVID-19 internados no hospital (Abaleke et al., 2021).

As intervenções utilizadas nos pacientes estudados envolviam placebo ou 1,2g dose oral única de AZT (Oldenburg et al., 2021); AZT 500 mg por via oral, sonda nasogástrica ou injeção intravenosa uma vez ao dia por 10 dias ou até a alta em comparação aos cuidados habituais (Abaleke et al., 2021) e dose diária de 500 mg de AZT por 3 dias ou apenas cuidados habituais (Butler et al., 2021).

O perfil dos pacientes nos estudos envolvendo a AZT, foi de pacientes com aproximadamente 43 a 65 anos. Em Oldenburg et. al (2021) houve maioria feminina, assim como para Butler et al., 2021 que restringiu o estudo para pacientes com 65 anos ou mais ou 50 anos com pelo menos uma comorbidade conhecida, 14 dias de doença ou suspeita de COVID-19. Já no estudo de plataforma de Abaleke et al., (2021), a maioria dos pacientes eram do sexo masculino e tinham idade média de 65,3 anos.

Para os três artigos selecionados com terapia isolada de AZT, seu uso não aumentou a probabilidade do paciente se tornar assintomático mais rapidamente (Butler et al. 2021; Oldenburg et al., 2021) não se obteve redução na gravidade dos sintomas visto que não foi associado à redução na mortalidade, duração da internação hospitalar ou risco de ser ventilado ou morrer para aqueles que não estavam em ventilação no início do estudo (Abaleke et al., 2021; Butler et al., 2021). Portanto, não houve diferença entre os grupos que receberam AZT e os com cuidados habituais ou placebo (Abaleke et al., 2021; Butler et al., 2021; Oldenburg et al., 2021). Além disso, os estudos demonstraram risco aumentado relacionado ao uso inadequado de antibióticos e o conseqüente aumento da resistência antimicrobiana (Butler et al., 2021), podendo também causar eventos adversos gastrointestinais (Oldenburg et al., 2021).

#### 4.1.2 CQ e HCQ

Nos EUA, as prescrições de HCQ ou CQ de curta duração (<28 dias) aumentaram quase 2.000% entre 2019 e 2020, seguidas por um declínio, provavelmente devido ao uso off label para o tratamento da COVID-19. (VADUGANATHAN et al., 2020). Dos 13 artigos selecionados para terapia isolada com CQ e HCQ, 1 artigo observou apenas a CQ, 10 consideraram apenas a HCQ, 2 utilizaram HCQ e CQ.

Borba et. al (2020) avaliaram a segurança e eficácia do CQ no tratamento do Covid-19. Os participantes foram designados a receber altas (600mg) ou baixas (450mg) doses de CQ. Pílulas de placebo foram usadas no grupo de baixa dose para padronizar o tratamento e mascarar o grupo de estudo e participantes. Não foi possível avaliar de maneira independente o papel tóxico do CQ porque todos os pacientes já estavam em uso de AZT, conforme protocolo do hospital. Concluíram que altas doses de CQ não deviam ser recomendadas em pacientes críticos devido aos potenciais riscos de segurança, especialmente quando tomados com AZT e oseltamivir, além disso, nenhum benefício aparente de CQ foi observado em relação à mortalidade dos pacientes.

Os trabalhos que envolveram a HCQ, tiveram como objetivos determinar se a HCQ diminui o risco de desfecho adverso ou a gravidade dos sintomas de pacientes com COVID-19 (Dubée et al., 2021; Hernandez-Cardenas et al., 2021; Skipper et al., 2020); testar a segurança e eficácia da HCQ adicionada ou não à algum tratamento padrão (Abd-Elsalam et al., 2020; Horby et al., 2020; Self et al., 2020); avaliar pré-exposição de profissionais da saúde à HCQ (Grau-Pujol et al., 2021; Rajasingham et al., 2020) e, com isso, a HCQ como prevenção da COVID-19 (Boulware et al., 2020; Mitjà et al., 2021).

As intervenções utilizadas nos ensaios randomizados foram variadas. A maioria dos autores controlaram o estudo através do uso de pílulas de placebo nas mesmas condições dos que, de fato, receberam o tratamento (Boulware et al, 2020; Dubée et al., 2021; Grau-Pujol et al., 2021; Hernandez-Cardenas et al., 2021; Rajasingham et al., 2020; Self et al., 2020; Skipper et al, 2020). Outros utilizaram como comparação apenas os tratamentos padrões ou cuidados habituais previamente instituídos (Abd-Elsalam et al., 2020; Horby et al, 2020; Mitjà et al., 2021) que poderiam incluir, por exemplo: paracetamol, oxigênio, fluidos, antibiótico empírico, oseltamivir e ventilação mecânica invasiva com hidrocortisona para casos graves (Abd-Elsalam et al., 2020). A posologia variou de 200 mg a 800 mg, sendo administrados de diferentes maneiras, assim como o tempo de tratamento que foi de dias a semanas ou até a alta do paciente.

Os participantes das pesquisas com HCQ foram pacientes e, em alguns estudos, profissionais da saúde. A idade variou de 39 a 77 anos, sendo que 5 dos 10 artigos tiveram maior



participação do sexo feminino, 3 do sexo masculino; 1 artigo não especificou e 1 teve igual participação de homens e mulheres.

Para os ensaios envolvendo o tratamento precoce com HCQ, os participantes foram expostos ao SARS-CoV-2, como Rajasingham et al. (2020), que 91% dos profissionais de saúde relataram mais de 14 horas de contato direto com pacientes por semana e 79% dos participantes realizavam procedimentos com geração de aerossóis rotineiramente. O estudo de Mitjà et al. (2021) incluiu adultos assintomáticos que tinham histórico recente de contato próximo a um paciente com Covid-19 confirmado por PCR, sem sintomas semelhantes e com risco aumentado de infecção (profissional de saúde, contato doméstico, trabalhador ou residente de lar de idosos). Skipper et al. (2020) inseriu pacientes adultos não hospitalizados que precisavam ter 4 dias ou menos de sintomas e infecção por SARS-CoV-2 confirmada por PCR ou sintomas compatíveis após uma exposição de alto risco a uma pessoa com COVID-19. Para Boulware et al. (2020) 87,6% relataram uma exposição de alto risco a um contato confirmado do Covid-19 a uma distância inferior a 1,80m por mais de 10 minutos sem usar máscara facial ou protetor ocular ou usando uma máscara máscara facial, mas sem proteção para os olhos.

Os 10 artigos que envolveram a terapia com HCQ, demonstraram que o medicamento foi ineficaz para evolução clínica, (Abd-Elsalam et al., 2020; Self et al., 2020; Skipper et al., 2020; Dubée et al., 2021; Hernandez-Cardenas et al., 2021;) velocidade de eliminação viral (Dubée et al., 2021), transmissão de SARS-Cov-2 (Mitjà et al., 2021), gravidade dos sintomas (Skipper et al., 2020), profilaxia com pré-exposição. (Abd-Elsalam et al. 2020; Boulware et al., 2020; Rajasingham et al., 2020) ou incidência de óbito (Horby et al., 2020).

Além disso, efeitos adversos leves relacionados ao uso da HCQ foram demonstrados em Mitjà et al. (2021). Já em Dubée et al., 2021, excluíram-se pacientes com condições que os colocavam em risco de aumento da toxicidade da HCQ, portanto essa administração demonstrou-se segura, mas a questão se o COVID-19 poderia ser prevenido com a pré-exposição à HCQ não foi respondida nesse artigo. Para Hernandez-Cardenas et al. (2021) nenhum efeito benéfico ou dano significativo pôde ser demonstrado usando doses relativamente baixas de HCQ.

O ensaio clínico de Réa-Neto et al. (2021) avaliou a eficácia da CQ ou HCQ mais tratamento padrão por cinco dias em comparação com o tratamento padrão isolado em pacientes com COVID-19 grave. A idade mediana dos pacientes foi de 53 anos e 66,7% dos pacientes eram do sexo masculino. A CQ estava disponível para pacientes de hospitais públicos no Brasil, enquanto que em centros privados, só havia HCQ. As dosagens foram escolhidas de modo que apresentassem menor incidência de efeitos adversos e eram as recomendadas pelo Ministério da Saúde brasileiro. A adição de CQ/HCQ ao tratamento padrão em pacientes com COVID-19 grave

resultou em piora clínica e maior incidência de ventilação mecânica invasiva e disfunção renal, embora não tenha havido diferença na mortalidade.

O estudo retrospectivo de Chen et al. (2021) teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança da HCQ/CQ no COVID-19. 11 pacientes receberam HCQ e 3 CQ. A média de idade foi de 62,20 anos com predominância do sexo masculino. Identificou-se que a administração de HCQ/CQ não estava relacionada a menos casos de mortalidade, nem a diminuição do tempo de infecção do COVID-19. Além disso, provou-se que a HCQ, diferente da CQ, é uma droga segura e tolerável em pacientes com COVID-19.

#### 4.1.3 IVT

Segundo Scaramuzzo (2021) a IVT apresentou um aumento de 829% nas vendas de 2019 para 2020. Isso pode trazer riscos à saúde, visto que a exposição excessiva ao antiparasitário pode levar a surtos de escabiose - aumentando o risco de mortalidade infantil por infecções secundárias (Oliveira-Filho et al., 2021). Neste trabalho, 14 artigos foram selecionados para avaliar a eficácia da IVT e, em sua maioria, não se obteve resultados positivos.

Destes, 10 ensaios clínicos buscaram avaliar a eficácia de doses padrão, 2 incluíram a pesquisa do efeito antiviral, 3 testaram a segurança, 1 pesquisou sobre tratamento precoce, 2 incluíam a velocidade de eliminação do vírus e 1 a prevenção através do uso da IVT em pacientes com COVID-19 leve à grave.

As intervenções utilizadas foram diversificadas entre os artigos selecionados. As doses foram de 200mcg/kg até 600 mg/kg e para alguns foi estabelecido conforme o peso corporal dos pacientes, como em Samaha et al. (2021), onde pacientes com 45 a 64 kg receberam IVT 9 mg, 65 a 84 kg IVT 12 mg e, acima de 85 kg, IVT 150 mcg/kg. O tempo de tratamento foi de 5 a 14 dias e a maioria dos estudos compararam a IVT ao seu placebo, muitos com tratamento padrão previamente instituído associado (HCQ e AZT, lopinavir/ritonavir, doxiciclina, suplementos de zinco e vitamina C). Lim et al. (2022) tinha como padrão a terapia sintomática e monitoramento de sinais de deterioração precoce com base em achados clínicos, resultados de exames laboratoriais e imagens do tórax.

Os pacientes participantes do estudo tinham perfil demográfico de 31,78 até 62,5 anos e 8 artigos foram realizados com participantes homens em sua maioria, 4 com o sexo feminino predominante e 2 artigos traziam quantidades iguais de homens e mulheres para as pesquisas. Além disso, os estudos foram diferenciados quanto à gravidade dos pacientes com COVID-19, como em Mohan et al. (2021), onde as proporções de pacientes assintomáticos, leves e

moderadamente doentes foram semelhantes nos três grupos de estudo. Alguns, ainda, utilizaram fatores de risco para randomizar seus participantes (Reis et al., 2022).

A partir dos artigos que consideraram a terapia isolada utilizando a IVT, as conclusões foram mais variadas que as que traziam AZT, CQ e HCQ como terapia. Alguns estudos demonstraram efeito na redução do tempo de infecção (Ahmed et al., 2021; Krolewiecki, 2021; Samaha et al., 2021), modificação de fatores prognósticos (Babalola et al., 2021), redução de sintomas e internações hospitalares; (Samaha et al., 2021; Shahbaznejad et al., 2021) relataram também que a IVT é um medicamento seguro (Babalola et al., 2021; Mohan et al., 2021; Shahbaznejad et al., 2021) mesmo em altas doses (Buonfrate et al., 2022). Ademais, a efetividade deste medicamento é proporcional às doses administradas (Babalola et al., 2021; Camprubí et al., 2020; Krolewiecki, 2021).

Por outro lado, outras pesquisas concluíram que a dose única não melhorou os resultados clínicos e microbiológicos de pacientes com COVID-19 grave em estágios tardios da infecção (Camprubí et al., 2020) e não impediu a progressão para doença grave em estágios iniciais (Lim et al., 2022). Além disso, não foi possível concluir que a IVT possa ser profilática (Babalola et al., 2021), que tenha eficácia na redução da carga viral (Buonfrate et al., 2022; Mohan et al., 2021) ou diferença significativa na negatividade da RT-PCR. (López-Medina et al., 2021; Mohan et al., 2021) No estudo randomizado de Reis et al. (2022), a administração de IVT não resultou em menor incidência de internação médica ou observação prolongada entre pacientes ambulatoriais com alto risco de doença grave.

Para Ravikirti et al. (2021), a IVT não deve ser recomendada no regime de tratamento de pacientes com COVID-19 e, segundo Vallejos et al. (2021), pacientes que receberam o antimalárico, precisaram de ventilação mecânica invasiva no início de seu tratamento. López-Medina et al. (2021) ainda demonstrou outros eventos adversos relacionados, sendo o mais comum a cefaleia, relatada por 52% que receberam IVT. O evento adverso grave foi falência de múltiplos órgãos, ocorrendo em 4 pacientes (2 em cada grupo pesquisado). Portanto, o uso de IVT não alcançou significância para nenhum dos desfechos (Abd-Elsalam et al., 2021) e não teve efeito significativo na prevenção da hospitalização de pacientes com COVID-19 (Vallejos et al., 2021).

## **4.2 Terapia combinada**

Furtado et al. (2020) inscreveu em seu estudo pacientes internados com suspeita ou confirmação de COVID-19 e pelo menos um critério de gravidade adicional. Os pacientes

utilizaram a AZT 500 mg uma vez ao dia por 10 dias mais tratamento padrão ou tratamento padrão sem macrolídeos (HCQ 400 mg duas vezes ao dia por 10 dias). Os pacientes poderiam ser inscritos se tratados para infecção de COVID-19 com um desses medicamentos, desde que a duração do tratamento não fosse mais de 48 horas. A idade mediana foi de 59,8 anos e 66% dos pacientes eram homens. Em conclusão, pacientes internados no hospital com COVID-19 grave, adicionar AZT a um padrão com HCQ não resultou em melhora clínica ou redução da mortalidade.

Em Abbas et al. (2020) todos os pacientes foram tratados de acordo com o protocolo de tratamento que se baseia no estado de gravidade: HCQ e AZT para pacientes Covid-19 sem pneumonia; HCQ + AZT + Tamiflu para pacientes Covid-19 com pneumonia na enfermaria; HCQ + AZT + Kaletra para pacientes Covid-19 com pneumonia na UTI. A média de idade dos participantes foi de 44,3 anos. Este ensaio natural mostrou que o regime HCQ e AZT foram úteis no tratamento da maioria dos pacientes e reduziram seus sinais e sintomas. Houve alguns efeitos colaterais controláveis, principalmente aqueles relacionados ao ritmo cardíaco.

No estudo retrospectivo de Arshad et al. (2020), foram utilizados quatro grupos de tratamento: HCQ isolada, HCQ + AZT, AZT isolada e nenhum dos tratamentos. No geral, 2.541 pacientes consecutivos foram incluídos nas análises com idade média de 64 anos. Nesta avaliação multi-hospitalar, ao controlar os fatores de risco COVID-19, o tratamento com HCQ isoladamente e em combinação com AZT foi associado à redução da mortalidade.

Gautret et al. (2020) realizou um estudo com pacientes com idade média de 45,1 anos. 20 pacientes foram tratados com HCQ oral 200 mg, três vezes por dia durante dez dias, entre esses pacientes, 6 receberam associadamente AZT (500mg no dia 1 seguido de 250mg por dia, durante mais 4 dias). No dia 6 pós-inclusão, 100% dos pacientes tratados com uma combinação de HCQ e AZT foram curados virologicamente em comparação com 57,1% dos pacientes tratados apenas com HCQ e 12,5% no grupo controle. Houve efeitos adversos relatados em outro artigo do autor.

Sivapalan et al. (2021) investigou se a adição de tratamento de 15 dias com AZT e HCQ ao padrão de cuidados poderia diminuir o período de hospitalização e os riscos de ventilação não invasiva, internação em unidade de terapia intensiva e morte. Os pacientes foram randomizados para um dos dois braços de tratamento: AZT mais HCQ e placebo. Para o estudo, utilizaram doses recomendadas de ambos medicamentos e respeitaram suas contraindicações ao recrutar os participantes, logo, não foram observadas alterações no ritmo cardíaco. Os participantes tinham uma idade mediana de 65 anos e 56% deles eram do sexo masculino. A combinação dessas drogas não aumentou a probabilidade de sobrevivência ou alta hospitalar de pacientes com COVID-19.

Lagier et al. (2020) fez uma análise retrospectiva de pacientes tratados com HCQ e AZT por pelo menos três dias e pacientes tratados com outros regimes. A idade média dos pacientes foi de 45 anos e 45% eram homens. Embora seja uma análise retrospectiva, os resultados sugeriram que o diagnóstico precoce, isolamento e tratamento precoce de pacientes com COVID-19, com pelo menos 3 dias de HCQ e AZT levam a um resultado clínico significativamente melhor e uma redução da carga viral mais rápida do que outros tratamentos.

Em Rodrigues et al. (2021), os participantes do grupo de tratamento receberam HCQ ou AZT. A população de estudo eram pacientes adultos com idade < 65 anos, sem comorbidades e início de sintomas leves 2-5 dias antes da inscrição. As taxas de eliminação viral dentro não se alteraram através do tratamento com HCQ ou AZT, embora não houvesse eventos cardiovasculares maiores observados em participantes sem comorbidades, os resultados secundários também não foram melhorados em comparação com o placebo.

Cavalcanti et al. (2020) realizou um estudo em que os pacientes receberam tratamento padrão (grupo controle), tratamento padrão mais HCQ (grupo HCQ sozinho) ou tratamento padrão mais HCQ/CQ/AZT. A idade média dos pacientes foi de 50 anos e 58% eram homens. Neste estudo envolvendo pacientes hospitalizados com Covid-19 leve a moderado, não houve diferença significativa no resultado do estado clínico entre os grupos. Os pacientes que receberam HCQ com AZT ou isoladamente, tiveram eventos mais frequentes de prolongamento do intervalo QTc e elevação dos níveis de enzimas hepáticas do que os pacientes que não receberam nenhum dos agentes.

Okumuş et al. (2021) utilizou o tratamento de referência recomendado pelo Ministério da Saúde da Turquia, composto por HCQ, favipiravir e AZT. Além do tratamento de referência, os pacientes do grupo de estudo receberam tratamento com IVT. A idade média do grupo controle foi de 58,17 anos, enquanto a do grupo de estudo foi 66,23 anos. Este estudo sugeriu que a IVT pode ser usada no tratamento da doença COVID-19 ou uma opção adicional ao tratamento atual. Mesmo quando usado em pacientes graves com COVID-19, pode proporcionar aumento da recuperação clínica, melhora dos parâmetros laboratoriais prognósticos e diminuição das taxas de mortalidade.

Galan et al. (2021) avaliou a segurança e a eficácia da CQ, HCQ ou IVT em formas graves de COVID-19, além de identificar preditores de mortalidade. A média de idade foi de 53,4 anos e a maioria dos participantes eram homens. Os grupos foram randomizados para receber CQ, HCQ ou IVT. De acordo com protocolo do hospital, todos os pacientes sem contraindicação receberam doses profiláticas de enoxaparina, os que preencheram os critérios de síndrome do desconforto respiratório agudo usaram AZT e ceftriaxona e oseltamivir também foi prescrito

quando suspeita de infecção por influenza. Neste estudo, a conclusão foi de que o uso de CQ, HCQ ou IVT não estava relacionado à redução da necessidade de suplementação oxigênio, admissão em UTI, ventilação invasiva ou óbito, mas nas doses utilizadas, os medicamentos eram seguros. Idade acima de 60 anos, obesidade, diabetes, envolvimento pulmonar extenso e baixa saturação de oxigênio na admissão hospitalar foram fatores de risco independentes para mortalidade.

## 5 CONCLUSÃO

Com o rápido avanço da Covid-19 e a gravidade da doença, que levou à superlotação dos hospitais, houve a necessidade do emprego de tratamentos experimentais. Entretanto, ao longo do tempo, com a identificação do vírus, progressão da doença e resultados preliminares quanto à terapia medicamentosa e de suporte hospitalar, os protocolos adotados deveriam ter sido ajustados e pautados em critérios baseados em evidências. Contudo o que se viu no Brasil, e em muitos países, o uso dos medicamentos abordados neste estudo foi indiscriminadamente adotado pela população, sem fundamento científico e acompanhamento profissional qualificado. Além disso, muitos hospitais seguiram baseando seus protocolos nesse kit medicamentoso.

Com intuito de evidenciar a segurança e eficácia desse tratamento, esta revisão sistemática reuniu ensaios clínicos com diferentes protocolos de tratamento, abordagens (tratamento e profilaxia) e gravidades da doença COVID-19. Dos 40 artigos selecionados envolvendo os medicamentos do chamado “Kit Covid”, 30 concluíram resultados insatisfatórios em relação ao uso dos medicamentos, seja por ineficácia, riscos de efeitos adversos graves e baixa segurança dos mesmos. E ainda, aqueles que relataram efeitos positivos, destacaram um benefício dose-dependente, o que acarreta menor segurança e risco de toxicidade na terapia.

A partir da análise dos resultados obtidos nesse estudo, verificou-se que não há dados satisfatórios quanto à segurança e eficácia na utilização da HCQ/CQ, AZT e IVT na profilaxia ou tratamento, isolado ou em associação, da Covid-19 quanto à evolução da doença, redução dos seus sintomas e taxa de mortalidade

## REFERÊNCIAS

- ABALEKE, Eugenia et al. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **The Lancet**, [S.L.], v. 397, n. 10274, p. 605-612, fev. 2021. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00149-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00149-5).
- ABBAS, Hassan M. et al. Assessment of COVID-19 Treatment containing both Hydroxychloroquine and Azithromycin: a natural clinical trial. **International Journal Of Clinical Practice**, [S.L.], v. 75, n. 4, 5 dez. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13856>.
- ABD-ELSALAM, Sherief et al. Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: a randomized controlled study. **Journal Of Medical Virology**, [S.L.], v. 93, n. 10, p. 5833-5838, 7 jun. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.27122>.
- ABD-ELSALAM, Sherief et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: a multicenter randomized controlled study. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [S.L.], v. 103, n. 4, p. 1635-1639, 7 out. 2020. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-0873>.
- AHMED, Sabeena et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. **International Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 103, p. 214-216, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.191>.
- ARSHAD, Samia et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. **International Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 97, p. 396-403, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.099>.
- BABALOLA, O e et al. Ivermectin shows clinical benefits in mild to moderate COVID19: a randomized controlled double-blind, dose-response study in lagos. **Qjm: An International Journal of Medicine**, [S.L.], v. 114, n. 11, p. 780-788, 18 fev. 2021. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcab035>.
- BORBA, Mayla Gabriela Silva et al. 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. **Jama Network Open**, [S.L.], v. 3, n. 4, 24 abr. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>.
- BOULWARE, David R. et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 383, n. 6, p. 517-525, 6 ago. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2016638>.



BRUNTON, Laurence L. *et al.* **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Amgh, 2012.

BUONFRATE, Dora et al. High-dose ivermectin for early treatment of COVID-19 (COVER study): a randomised, double-blind, multicentre, phase ii, dose-finding, proof-of-concept clinical trial. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [S.L.], v. 59, n. 2, p. 106516, fev. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106516>.

BUTLER, Christopher C et al. 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. **The Lancet**, [S.L.], v. 397, n. 10279, p. 1063-1074, mar. 2021. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00461-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00461-x).

CAMPRUBÍ, Daniel et al. Lack of efficacy of standard doses of ivermectin in severe COVID-19 patients. **Plos One**, [S.L.], v. 15, n. 11, p. 1-6, 11 nov. 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0242184>.

CAVALCANTI, Alexandre B. et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 383, n. 21, p. 2041-2052, 19 nov. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2019014>.

CEVIK, M.; BAMFORD, C.G.G.; HO, A.. COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 26, n. 7, p. 842-847, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.023>.

CHEN, Zhe et al. Hydroxychloroquine/chloroquine in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Bmc Infectious Diseases**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 1-11, 12 ago. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06477-x>.

DUBÉE, Vincent et al. Hydroxychloroquine in mild-to-moderate coronavirus disease 2019: a placebo-controlled double blind trial. **Clinical Microbiology And Infection**, [S.L.], v. 27, n. 8, p. 1124-1130, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.03.005>.

FURTADO, Remo H M et al. 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. **The Lancet**, [S.L.], v. 396, n. 10256, p. 959-967, out. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31862-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31862-6).

GALAN, Luis Enrique Bermejo et al. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of

SARS-CoV-2 infection. **Pathogens And Global Health**, [S.L.], v. 115, n. 4, p. 235-242, 8 mar. 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/20477724.2021.1890887>.

GAUTRET, Philippe et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 105949, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>

GOLAN, David E. *et al.* **Princípios de Farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacologia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

GRAU-PUJOL, Berta et al. Pre-exposure prophylaxis with hydroxychloroquine for COVID-19: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. **Trials**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 1-11, 15 nov. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-021-05758-9>.

GUIMARAES, Carmen Ribeiro; SOUSA, Elizoneide Ferreira da Silva; PINTO, Rafaela Rocha. Riscos e benefícios do uso de off label de medicamentos: revisão de literatura / risks and benefits of the use of off label of medicines. **Brazilian Journal Of Development**, [S.L.], v. 7, n. 11, p. 104149-104157, 11 nov. 2021. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv7n11-166>.

HARRISON, Andrew G.; LIN, Tao; WANG, Penghua. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. **Trends In Immunology**, [S.L.], v. 41, n. 12, p. 1100-1115, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>.

HERNANDEZ-CARDENAS, Carmen et al. Hydroxychloroquine for the treatment of severe respiratory infection by COVID-19: a randomized controlled trial. **Plos One**, [S.L.], v. 16, n. 9, 28 set. 2021. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0257238>.

HORBY, Peter et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 383, n. 21, p. 2030-2040, 19 nov. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2022926>.

KROLEWIECKI, Alejandro et al. Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: a proof-of-concept randomized trial. **Eclinicalmedicine**, [S.L.], v. 37, p. 100959, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100959>.

LAGIER, Jean-Christophe et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: a retrospective analysis. **Travel Medicine And Infectious Disease**, [S.L.], v. 36, p. 101791, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101791>.

LIM, Steven Chee Loon et al. Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression Among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities. **Jama Internal Medicine**, [S.L.], v. 182, n. 4, p. 426, 1 abr. 2022. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0189>.

LIU, Yen-Chin; KUO, Rei-Lin; SHIH, Shin-Ru. COVID-19: the first documented coronavirus pandemic in history. **Biomedical Journal**, [S.L.], v. 43, n. 4, p. 328-333, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>.

LÓPEZ-MEDINA, Eduardo et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19. **Jama**, [S.L.], v. 325, n. 14, p. 1426, 13 abr. 2021. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.3071>.

MITJÀ, Oriol et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 384, n. 5, p. 417-427, 4 fev. 2021. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2021801>.

MOHAN, Anant et al. Single-dose oral ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): a single-centre randomized, placebo-controlled trial. **Journal Of Infection And Chemotherapy**, [S.L.], v. 27, n. 12, p. 1743-1749, dez. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2021.08.021>.

OKUMUŞ, Nurullah et al. Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. **Bmc Infectious Diseases**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 0-0, 4 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06104-9>

OLDENBURG, Catherine E. et al. Effect of Oral Azithromycin vs Placebo on COVID-19 Symptoms in Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. **Jama**, [S.L.], v. 326, n. 6, p. 490, 10 ago. 2021. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.11517>.

OLIVEIRA-FILHO, Alfredo Dias de et al. Aumento do consumo de ivermectina no Brasil e o risco de surtos de escabiose. **Research, Society And Development**, Alagoas, v. 10, n. 10, p. 1-8, ago. 2021. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i10.18991>

RAJASINGHAM, Radha et al. Hydroxychloroquine as Pre-exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Workers: a randomized trial. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 72, n. 11, 17 out. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1571>.

RAVIKIRTI et al. Evaluation of Ivermectin as a Potential Treatment for Mild to Moderate COVID-19: a double-blind randomized placebo controlled trial in eastern india. **Journal Of**

**Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 24, p. 343-350, 15 jul. 2021. University of Alberta Libraries. <http://dx.doi.org/10.18433/jpps32105>

RÉA-NETO, Álvaro et al. An open-label randomized controlled trial evaluating the efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine in severe COVID-19 patients. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-11, 27 abr. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-88509-9>.

REIS, Gilmar et al. Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 386, n. 18, p. 1721-1731, 5 maio 2022. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2115869>.

RODRIGUES, Cristhieni et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin early treatment of mild COVID-19 in an outpatient setting: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial evaluating viral clearance. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, [S.L.], v. 58, n. 5, p. 106428, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106428>.

ROLIM, Thais de Sousa *et al.* **Desenvolvimento e Validação de Método para Quantificação do Fármaco Antimalárico Cloroquina no Plasma e Passagem Transplacentária em Ratos**. 2021. 65 f. Dissertação (Mestre) - Curso de Ciências, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2021.

SAMAHA, Ali A. et al. Effects of a Single Dose of Ivermectin on Viral and Clinical Outcomes in Asymptomatic SARS-CoV-2 Infected Subjects: a pilot clinical trial in lebanon. **Viruses**, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 989, 26 maio 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/v13060989>.

SCARAMUZZO, M. (2021). **Venda de remédios do ‘kit covid’ movimentou R\$ 500 mi em 2020**. <https://valor.globo.com/empresas/noticia/2021/02/05/venda-deremedios-do-kit-covid-movimentou-r-500-mi-em-2020.ghtml>

SELF, Wesley H. et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19. **Jama**, [S.L.], v. 324, n. 21, p. 2165, 1 dez. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.22240>.

SERMO. **Largest statistically significant study by 6,200 multi-country physicians on COVID-19 uncovers treatment patterns and puts pandemic in context**. 2 abril, 2020. <https://www.sermo.com/pressreleases/largest-statistically-significant-study-by-6200-multi-country-physicians-on-covid-19-uncovers-treatment-patterns-and-puts-pandemic-in-context/>

SHAHBAZNEJAD, Leila et al. Effects of Ivermectin in Patients With COVID-19: a multicenter, double-blind, randomized, controlled clinical trial. **Clinical Therapeutics**, [S.L.],

v. 43, n. 6, p. 1007-1019, jun. 2021. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.04.007>.

SIVAPALAN, Pradeesh et al. Azithromycin and hydroxychloroquine in hospitalised patients with confirmed COVID-19: a randomised double-blinded placebo-controlled trial. **European Respiratory Journal**, [S.L.], v. 59, n. 1, p. 2100752, 3 jun. 2021. European Respiratory Society (ERS). <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00752-2021>.

SKIPPER, Caleb P. et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. **Annals Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 173, n. 8, p. 623-631, 20 out. 2020. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/m20-4207>.

VADUGANATHAN, Muthiah et al. Prescription Fill Patterns for Commonly Used Drugs During the COVID-19 Pandemic in the United States. **Jama**, [S.L.], v. 323, n. 24, p. 2524, 23 jun. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.9184>.

VALLEJOS, Julio et al. Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Bmc Infectious Diseases**, [S.L.], v. 21, n. 1, 2 jul. 2021. Springer Science and Business Media LLC.  
<http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06348-5>.

WANG, Dawei et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **Jama**, [S.L.], v. 323, n. 11, p. 1061, 17 mar. 2020. American Medical Association (AMA).  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.